UNIVERSITE PAUL-SABATIER - TOULOUSE
Unités Médicales

Année 1972 Numéro 94

LA TUBERCULOSE INITIALE DE L'ENFANT

Etude analytique de 160 Observations

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

présentée et soutenue publiquement

par

Christiane RACINE

Membres du jury

MM.	A. DALOUS	Président
	A. DELAUDE	Assesseurs
	A. RIBET	
	P. ROCHICCIOLI	
	C. REGNIER	Suppléant

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE PAUL-SABATIER - TOULOUSE
Unités Médicales

Année 1972 Numéro 94

LA TUBERCULOSE INITIALE DE L'ENFANT

Etude analytique de 160 Observations

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

présentée et soutenue publiquement

par

Christiane RACINE

Membres du jury

MM. A. DALOUS	Président
A. DELAUDE, A. RIBET, P. ROCHICCIOLI	Assesseurs
C. REGNIER	Suppléant

IMPRIMERIE H. DUBAR
Impasse André-Marestan
TOULOUSE

U. E. R. DES SCIENCES MEDICALES

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES MEDICALES

Président de l'Université .... M. LARENG
1er Vice-Président ..... M. MATHIS
2e Vice-Président ..... M. MARTIN
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan ..... M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil ..... M. ENJALBERT

DOYENS HONORAIRES

MM. LAZORTHES, CALVET, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, DESFORGES-MERIEL, FABRE P., JAHIER, SENDRAIL, PONS.

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique	MM. DARDENNE
Clinique médicale Sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	GEDEON
Clinique chirurgicale A et gynécologie	POULHES
Clinique chirurgicale B et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique ..	FICAT
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD M.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	REGNIER
Clinique de neuro-chirurgie ..	LAZORTHES G.
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto - stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	DEODATI
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale	MONROZIES
Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	FABRE Jacques
Anatomie appliquée	...
Anesthésie et Réanimation ..	LARENG Louis
Bactériologie et virologie ..	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	MM. AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Cardiologie clinique et expérimentale	CALAZEL
Chimie biologique	VALDIGUIE Paul
Electroradiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY Jean
Hématologie	RUFFIE Jacques
Histologie	BIMES
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	DENARD
Hygiène et médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	BOULARD
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Séméiologie et clinique médicale	LAPORTE Jacqu
Thérapeutique	DARNAUD

UNIV. LEIDEN BIBL.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique	MM. BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie ..	GUILHEM
Histologie et embryologie	PLANEL
Neurologie	RASCOL
Oto-rhino-laryngologie	CLAUX
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Pneumo-phtisiologie	MIGUERES
Médecine Interne	LE TALLEC

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. FABRE Jean
Bactériologie - Parasitologie - Virologie	Mme LARENG M.-B.
Biochimie médicale	MM. VALDIGUIE Pre
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electroradiologie	ROULLEAU
Dermatologie - Vénéréologie .	DUPRE
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
Médecine générale	ARLET Jacques
Pédiatrie	DALOUS
Neurochirurgie	ESPAGNO Jcq.
Psychiatrie	GAYRAL
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Médecine générale	RIBET
Ophtalmologie	BEC
Physiologie	GERAL J.-Pierre

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et organogénèse ..	JUSKIEWENSKI
Anatomie pathologique	RUMEAU J.-L.
Anesthésiologie	VIRENQUE C.
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER
Biophysique	M. REGIS
Biophysique	GUIRAUD Robert
Cancérologie	CARTON
Cardiologie	BERNADET
Cardiologie	BOUNHOURE
Chirurgie générale	ESCAT Jean
Chirurgie générale	GOUZY
Chirurgie générale	COSTAGLIOLA
Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire	PUEL
Gynécologie et Obstétrique ..	PONTONNIER G
Hépato-gastro-entérologie ..	PASCAL
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP
Immunologie, Hématologie, Maladies du sang	BIERME Robert
Médecine générale et Thérapeutique	BES
Médecine interne	FEDOU Robert
Médecine du Travail	PUJOL M.
Néphrologie	CONTE Jean
Neurochirurgie	LAZORTHES Y.
Neurologie	GUIRAUD - CHAUMEIL
O.R.L.	LACOMME
Orthopédie - Traumatologie - Chirurgie Plastique	UTHEZA Guy
Parasitologie	LARROUY
Pédiatrie génétique médicale .	ROCHICCIOLI P
Pneumo-Phtisiologie	ALBAREDE J.-L.
Pneumo-Phtisiologie	JOVER
Physiologie	PAGES Bernard
Radiologie	COMBES Pierre
Radiologie	PUTOIS
Rhumatologie	FOURNIE A.
Thérapeutique - Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.
Urologie	PONTONNIER F.

AGREGES

Chirurgie générale	GAUBERT

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale	MM. SOUQUET
Pathologie expérimentale	GLEIZES
Obstétrique	ESPAGNO G.

ADMINISTRATION : Secrétaire Général de l'Université .... M. PRINEAU J.-P.

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PERE ET MA MERE

A MA GRAND-MERE

A MARIE-BLANCHE, DIDIER, XAVIER ET ARMAND

A MIREILLE

A JEAN ET COLETTE

A EDGARD, CHRISTIANE ET LAURENCE

A TOUS LES MIENS

A DENISE, RAYMOND, HENRI ET MARIE-FRANÇOISE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A LA MEMOIRE
DE M. LE PROFESSEUR P. COULOUMA
QUI FUT PARMI MES PREMIERS MAITRES
UN AMI BIENVEILLANT

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DALOUS

Professeur de Clinique Médicale Infantile et Puériculture
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez confié le sujet de ce travail.

Vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de présider notre Jury de Thèse.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profonde admiration pour la clarté et l'élégance de votre enseignement.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez toujours réservé l'accueil le plus bienveillant.

Nous n'oublierons jamais la générosité dont vous avez fait preuve à notre égard lors de notre stage dans votre Service.

C'est une joie pour nous de vous compter parmi nos juges et de pouvoir vous exprimer notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. RIBET

Professeur de Médecine Générale

Médecin des Hôpitaux

Par votre exemple vous nous avez donné le goût du travail effectué avec rigueur.

En nous intégrant pleinement à votre équipe malgré notre modeste rôle, vous nous avez apporté le plus grand des encouragements.

Vous nous avez fait le grand honneur de récompenser notre travail en nous offrant votre estime.

Reconnaissante de vous compter parmi nos juges, nous tenons à vous assurer de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ROCHICCIOLI

Maître de Conférences Agrégé de Pédiatrie

et de Génétique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Notre travail a été favorisé par l'étroite collaboration qui existe entre votre Service et le Centre Médical Infantile de Siradan.

Vous nous avez fait bénéficier d'un enseignement de qualité.

Nous sommes particulièrement sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. REGNIER

Professeur de Clinique Médicale et de la Première Enfance

Médecin des Hôpitaux

C'est un honneur que vous nous faites en siégeant à notre Jury de Thèse, soyez assuré de toute notre reconnaissance.

A CEUX QUI NOUS ONT AIDE DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL :

MONSIEUR LE DOCTEUR G. DUTAU

Chef de Clinique

Nous vous remercions tout spécialement pour la gentillesse dont vous avez fait preuve à notre égard tout au long de ce travail.

Votre compétence et vos conseils nous ont apporté un précieux soutien et nous ont permis de mener à bien cette tâche qui vous tenait tant à cœur.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde et amicale reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. BOURDIL

Médecin des Services Antituberculeux

Pédiatre

Médecin Directeur du Centre Médical Infantile A.-Valats de Siradan

Vous nous avez fait bénéficier de votre grande expérience de Pédiatre et de Pneumologue.

Votre humanité et votre dévouement à vos petits malades resteront pour nous un exemple inoubliable.

Votre souci de perfection dans l'accomplissement du travail médical fut pour nous un modèle et le restera.

Nous vous remercions vivement pour tout ce que nous vous devons.

MADAME LE PROFESSEUR M.B. LARENG

Professeur de Bactériologie et de Virologie

Biologiste des Hôpitaux

Vous nous avez donné accès à votre laboratoire avec beaucoup d'amabilité afin de recueillir les documents bactériologiques indispensables à ce travail.

En témoignage de nos sincères remerciements.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
ET SPECIALEMENT A :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur de Sémiologie et de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux

Grâce à vos conseils et à vos encouragements, nous avons persévéré dans nos études après des débuts difficiles.

Nous sommes heureuse aujourd'hui de pouvoir vous exprimer notre profonde reconnaissance et de vous assurer de notre entier dévouement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Professeur d'Anatomie Pathologique
Médecin Biologiste des Hôpitaux

Vous avez toujours manifesté à notre égard beaucoup de sympathie.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse admiration.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Professeur de Physiologie et de Pharmacologie

Nous gardons présentes en mémoire la qualité et la clarté de l'enseignement que vous nous avez dispensé.

Nous avons bénéficié de votre extrême bienveillance et nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAY

En témoignage de notre reconnaissance pour l'accueil bienveillant que vous nous avez toujours réservé.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELPLA

Pour la compétence et le dynamisme de votre enseignement et en souvenir du stage où nous avons eu le plaisir de travailler avec vous.

Soyez assuré de notre sincère amitié.

Au Secrétariat de Médecine infantile et tout spécialement à Madame J. MERCANTON pour l'aimable accueil qu'elle nous a toujours réservé.

Au Personnel du Centre Médical Infantile et tout spécialement à Mesdames A. ESCARIO, A. FAUROUS et J. LOUVION pour leur extrême gentillesse à notre égard et pour leur dévouement, en témoignage de notre reconnaissance.

INTRODUCTION

Malgré une diminution indiscutable de fréquence enregistrée par les statistiques officielles (87), la tuberculose initiale de l'enfant, si elle n'est plus parmi les problèmes d'actualité, continue de poser de nombreux problèmes en pratique pédiatrique.

En effet, le nombre de formes graves qui nécessitent une hospitalisation, puis un placement en milieu spécialisé, paraît en augmentation sensible depuis deux ans. Par ailleurs, la lutte antituberculeuse prend une orientation nouvelle à cause de l'existence de groupes à « haut risque tuberculeux ». Enfin, les indications les plus opportunes des nouveaux médicaments antibacillaires méritent d'être discutées.

Notre étude a pour base l'analyse de 160 observations de primo-infections tuberculeuses de l'enfant recueillies pendant les sept dernières années dans les différents Services de Pédiatrie de l'Hôpital Purpan. La majorité de ces enfants a été secondairement surveillée au Préventorium du Centre Médical Infantile A. Valats de la Caisse Régionale d'Assurance Maladie Midi-Pyrénées, à Siradan (Docteur Bourdil), et depuis 1970 à la Consultation de Pneumologie Infantile des Services de Pédiatrie du C.H.U.

Dans ce travail, nous nous sommes donné trois buts essentiels :

1° A la lumière de ces observations, les aspects cliniques, biologiques et radiologiques actuels de la primo-infection tuberculeuse seront analysés car le nombre des cas utilisés est suffisant pour se prêter à une étude statistique.

2° Nous insisterons également sur les problèmes de surveillance à court et à long terme, la majorité des malades ayant été suivie par une équipe médicale homogène.

3° Enfin, nous tenterons de dégager les notions actuelles et les perspectives nouvelles qui s'offrent à la Phtisiologie Pédiatrique, en fonction de nos résultats et des travaux de la littérature. Un effort de vulgarisation de ces notions doit être

entrepris : application rigoureuse des dispositions légales concernant la vaccination par le B.C.G., traitement systématique de toutes les primo-infections, connaissance et utilisation correcte des nouvelles thérapeutiques antibacillaires, dépistage et traitement de la tuberculose de l'adulte.

Le plan de notre travail sera donc le suivant :

— Historique.
— Rappel théorique.
— Circonstances étiologiques.
— Données sémiologiques :
  1° formes latentes,
  2° formes patentes.
— Eléments du diagnostic.
— Traitement.
— Orientations nouvelles de la lutte antituberculeuse
— Conclusion générale.

HISTORIQUE

Le nombre des travaux consacrés à la tuberculose initiale de l'enfant et de l'adolescent est considérable, si bien que toute tentative d'analyse chronologique ne peut être que superficielle et très incomplète.

La conception de la tuberculose en tant qu'entité morbide autonome ne s'est dessinée qu'à la fin du siècle dernier, grâce à la découverte de l'inoculabilité de l'affection par VILLEMIN (1865) et à la suite de la découverte du bacille responsable par R. KOCH (1882).

L'histoire de la maladie peut être divisée en cinq grandes périodes qui, nécessairement, empiétent les unes sur les autres :

— La période anatomo-clinique.

— La période radiologique et endoscopique.

— La période bactériologique et immunologique qui débouche sur la notion de prophylaxie.

— La période contemporaine qui est marquée par de nombreux progrès dans tous les domaines de la phtisiologie mais qui est surtout dominée par des acquisitions thérapeutiques fondamentales, permettant d'envisager dans les années à venir l'éradication de la tuberculose dans notre pays en tant que problème de santé publique.

— Enfin, au cours des cinq ou dix dernières années, les différentes techniques de la Pneumo-phtisiologie d'adultes ont été appliquées au domaine de l'enfant.

PERIODE ANATOMO-CLINIQUE

En 1876, PARROT (118) établit la notion de complexe primaire. Chaque fois qu'un ganglion trachéo-bronchique est le siège d'une lésion tuberculeuse, il existe une lésion analogue dans le poumon. Au cours de ses nombreuses autopsies, il n'a trouvé aucune exception à cette loi, mais la lésion pulmonaire peut être de très petite taille et passer inaperçue. Ainsi, LAENNEC, RILLIET et BARTHEZ, WELLS et VOGEL (in 105)

admettent que l'atteinte simultanée du poumon et du ganglion est fréquente, mais pensent que la localisation ganglionnaire peut exister de façon isolée.

Ces travaux sont repris en 1898 par KUSS (78), élève de HUTINEL. Le rôle primordial du chancre d'inoculation est reconnu. L'adénopathie n'est considérée que comme un phénomène secondaire. ALBRECHT (2), en 1909, apporte des précisions sur le complexe primaire. GHON (61), en 1912, confirme que l'adénopathie est consécutive à une lésion primaire pulmonaire ou extra-pulmonaire. TERPLAN (144), en 1940, élève de GHON, étudie les aspects pathologiques de la primo-infection chez l'enfant, confirmant ainsi les descriptions classiques de PARROT et GHON.

En 1917, RANKE (121) introduit la notion de cycle évolutif de l'infection tuberculeuse et décrit trois stades, désormais classiques :

1° Le stade primaire correspond à la pénétration du bacille de Koch dans l'organisme. Celui-ci détermine, d'une part, le virage de la cuti-réaction qualifié d'allergie et, d'autre part, l'apparition de la lésion initiale ou complexe ganglio-pulmonaire (chancre d'inoculation et adénopathie satellite).

2° Le stade secondaire varie dans son allure clinique et sa durée. Il correspond à la dissémination hématogène du bacille tuberculeux et à de nouvelles localisations de la maladie. L'allergie cutanée est alors très intense.

3° Le stade tertiaire est celui de la tuberculose pulmonaire confirmée. Les lésions sont plus limitées et l'allergie cutanée est moins intense.

R. DEBRÉ a ajouté à ces trois périodes la phase anté-allergique sur laquelle il a très justement insisté.

En 1929, RICH et Mc CORDOCH (125) étudient les caractères des lésions tuberculeuses en fonction de la résistance de l'organisme atteint, de la virulence du germe, de l'importance de la contamination, de l'allergie cutanée. D'autre part, ils décrivent les différences d'évolution chez l'enfant et chez l'adulte, l'organisme de l'enfant semblant opposer moins de résistance que l'adulte à la multiplication et à la dissémination des bacilles. En 1944, RICH (126) publie son livre « The Pathogenesis of Tuberculosis » dans lequel il fait une analyse critique des connaissances contemporaines sur les relations entre l'hôte et le bacille tuberculeux.

PERIODE RADIOLOGIQUE ET ENDOSCOPIQUE

La découverte des Rayons X par W. Conrad Roentgen (1845-1923) permet une nouvelle approche de la maladie, tant sur le plan de sa connaissance que sur le plan du diagnostic, la radiologie devenant rapidement un temps capital dans l'examen de l'enfant ou de l'adulte suspects.

De nombreux auteurs s'attachent à décrire les aspects radiologiques des lésions endothoraciques rencontrées au cours de la primo-infection et à les définir par rapport aux lésions anatomiques et aux tableaux cliniques connus. Les signes radiologiques attribués à l'adénopathie trachéo-bronchique sont précisés grâce aux travaux anatomo-radiologiques de Delherm et Coll., Laubry et Coll., et aux descriptions radiologiques minutieuses des hiles normaux d'Armand-Dellile et de Troisier (in 52). Les aspects radiologiques des lésions parenchymateuses soulèvent de nombreuses difficultés d'interprétation. Dès les premiers examens radiologiques, divers auteurs constatent l'existence d'opacités étendues à tout un poumon ou à tout un lobe, susceptibles de s'effacer ou de disparaître, qu'ils rapprochent de la splénopneumonie décrite par Grancher (64), en 1888. Pour Ribadeau-Dumas, R. Debré, Rolland (123), en 1914, il s'agit du nodule primaire entouré d'une réaction périfocale inflammatoire. Eliasberg et Neuland (42), en 1920, groupent sous le terme d' « épituberculose » les manifestations cliniques et radiologiques de la splénopneumonie. En 1923, Ribadeau-Dumas les interprète comme des troubles de la ventilation. En 1936, Rossle (130) rassemble les arguments cliniques et radiologiques qui démontrent que la splénopneumonie correspond en fait le plus souvent à une sténose bronchique créant une atélectasie. D'ailleurs, P. Galy (47), en 1940, dans sa Thèse, distingue clairement épituberculose et atélectasie. Cependant, pour Schwartz (137), l'atélectasie est rarement pure, la lésion tuberculeuse primaire siégeant le plus souvent dans le segment intéressé par le trouble de la ventilation, notion qui le conduit à créer le terme d' « opacité impure ».

La bronchoscopie et la bronchographie vont permettre d'étudier très minutieusement les complications bronchiques de la tuberculose initiale. La bronchoscopie est vulgarisée à partir de 1914 par Chevalier-Jackson. En France, les pionniers sont Soulas et Mounier-Kuhn (140). Dès lors, tous les auteurs soulignent l'importance pathogénique des adénopathies trachéo-bronchiques dans la survenue des opacités parenchymateuses. Plus tard, en 1942, Jones et Coll. décrivent les aspects endoscopiques et les différentes phases de la fistulisation de l'adéno-

pathie tuberculeuse. En France, les travaux les plus importants sont réalisés par DUFOURT et MOUNIER-KUHN, et LEMOINE (39, 82, 110 et 111).

L'exploration de l'arbre bronchique par la bronchographie lipiodolée, inaugurée par SICARD et FOURESTIER, permet la description des séquelles bronchiques au décours de la primo-infection et en particulier apporte la preuve de l'existence des dilatations de bronches poststénotiques. KENT, en 1942, JONES, PECK et WILLIS, en 1946, VALLEDOR, en 1947, ROBERTS et BLAIR (128), en 1950, JEUNE, BÉRAUD et MOUNIER-KUHN (71) en 1951, mettent l'accent sur la constance des bronchectasies chez des enfants ayant présenté une primo-infection tuberculeuse avec atélectasie lobaire ou segmentaire.

PERIODE BACTERIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

Le caractère infectieux et contagieux de la maladie a été définitivement admis à la fin du XIX^{e} siècle. L'impulsion a été donnée par les travaux expérimentaux de VILLEMIN (1865). Il démontre que les produits pathologiques issus de formes variées de tuberculose et inoculés à l'animal déterminent chez ce dernier une affection présentant les mêmes caractéristiques anatomiques que la tuberculose humaine. Il en déduit qu'il s'agit d'une maladie spécifique, infectieuse et transmissible, donc contagieuse.

En 1882, R. KOCH découvre la mycobactérie responsable de la maladie et apporte ainsi la preuve des notions établies par VILLEMIN en confirmant le caractère inoculable de la maladie et en réalisant la culture du germe responsable. Il entrevoit, d'autre part, les phénomènes d'allergie cutanée (76), dont VON PIRQUET, en 1907, et MANTOUX, en 1908, développent les applications pratiques.

VON PIRQUET décrit la technique de la cuti-réaction à la tuberculine et permet ainsi de faire de la sensibilité à la tuberculine l'un des critères essentiels du diagnostic. C'est donc en 1882 qu'ont débuté les premiers travaux sur l'immuno-allergie et les réactions de l'organisme infecté par le bacille tuberculeux dont l'étude n'a pas encore révélé tous les secrets.

Les premières mesures prophylactiques ont été mises en œuvre à partir du milieu du XIX^{e} siècle. L'isolement du malade a été réalisé d'abord en Angleterre, puis en France et dans les autres pays d'Europe Occidentale.

En France, la lutte antituberculeuse proprement dite commence à s'organiser au début du siècle. Parmi les grandes étapes qui l'ont marquée, il faut mentionner :

1° La prévention de la contamination familiale. En 1907, GRANCHER organise la prophylaxie de la tuberculose chez le grand enfant par le dépistage et la séparation de l'enfant sain exposé à une contamination familiale. L. BERNARD et R. DEBRÉ appliquent les mêmes principes au nourrisson et au nouveau-né.

2° Le développement des premiers dispensaires.

3° La découverte de la vaccination B.C.G. par CALMETTE et GUÉRIN, en 1912, vaccination qui ne sera préconisée qu'à partir de 1921 (16).

4° L'organisation du dépistage radiologique systématique à partir de 1940 surtout.

D'autre part, des études sont faites dans le but de déterminer les risques à court et à long terme de la tuberculose initiale. A partir de 1925, WALLGREN et Coll. (in 105) cherchent à préciser le temps pendant lequel les complications peuvent survenir chez des enfants soumis au risque tuberculeux et les relations qui existent entre la tuberculose primaire et la tuberculose pulmonaire chronique. Ces travaux sont repris en Norvège par USTVEDT (146), en 1946, et GEDDE-DAHL (50), en 1952, soulignant l'intérêt d'une étude à long terme pour mieux connaître l'évolution de la primo-infection. En 1958, aux U.S.A., l'école de RICH (in 105) publie un travail sur le pronostic de la tuberculose initiale et les risques d'apparition d'une tuberculose évolutive chez l'adulte avant l'ère de la chimiothérapie. En 1950, le rapport d'E.M. LINCOLN (85) permet de conclure que la tuberculose infantile patente est la cause d'une lourde mortalité.

PERIODE CONTEMPORAINE

L'année 1945 marque véritablement la fin de la période historique du traitement de la tuberculose et le début d'une ère entièrement nouvelle avec la découverte de la Streptomycine par WAKSMAN, en 1943, et sa première utilisation comme antituberculeux en 1945. On dispose pour la première fois d'un traitement spécifique et actif contre le bacille tuberculeux. Puis, en 1946, l'acide para-amino-salicylique (P.A.S.) est synthétisé par LEHMAN. Il est moins efficace que la Streptomycine mais il constitue un appoint très utile.

Un progrès décisif est constitué par l'utilisation de l'Isoniazide. Cet antibiotique remarquable est employé dès 1952 après que GRUNBERG et SCHNITZER (67) aient découvert le groupement chimique support de l'activité antituberculeuse.

Par la suite, de nombreux antibiotiques de relais sont découverts et expérimentés, complétant l'arsenal des médicaments

utilisables vis-à-vis des formes graves et polyrésistantes de la tuberculose. Ce sont, successivement : la Néomycine (1949), la Viomycine (1951), la Pyrazinamide et son dérivé la Morphazinamide (1952), la Thiocarbanilide (1953), la Cyclosérine (1955), l'Ethionamide (1956), la Kanamycine (1957), la Capréomycine (1962), la Prothionamide (1963).

Enfin, progrès fondamental en 1966, un dérivé de la Rifamycine SV, la Rifampicine, est découvert et s'avère être un bactéricide d'une remarquable puissance. Dans le même temps la découverte de l'Ethambutol (1961) fait reconsidérer la hiérarchie et les indications classiques des médicaments antituberculeux.

PERSPECTIVES ACTUELLES

Au cours des cinq dernières années, l'unanimité des médecins et des pédiatres s'est faite autour de plusieurs points, en particulier grâce aux travaux de recherche, d'information et de vulgarisation de certains auteurs, parmi lesquels il faut tout spécialement citer J. Gerbeaux pour sa monographie sur la tuberculose primaire de l'enfant (52), et R. Mande pour son manuel pratique de vaccination par le B.C.G. (99), et A. Lotte et ses collaborateurs pour leurs travaux épidémiologiques dont la synthèse magistrale est faite dans le supplément au volume 44 du Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (86).

1° Le dépistage de la primo-infection est basé sur la pratique et sur l'interprétation correcte des tests tuberculiniques. Les tests et les techniques sont divers. Il importe de savoir que seule l'intradermo-réaction à 10 unités possède une valeur quantitative et doit donc constituer le test de référence en matière d'allergie tuberculinique.

2° Traiter toutes les primo-infections est un impératif absolu. L'efficacité de la chimioprophylaxie de la maladie tuberculeuse par l'I.N.H. chez les sujets dont les réactions tuberculiniques sont positives est démontrée par de nombreuses enquêtes françaises, notamment celles de A. Lotte et A. Rouillon (90) et étrangères, en particulier l'enquête américaine de Mount et Ferebee (112). Ces enquêtes ont montré que la chimioprophylaxie réduisait la morbidité de trois à cinq fois en moyenne par rapport à ce que l'on peut observer dans un groupe témoin non soumis à la chimioprophylaxie.

3° Le traitement en milieu spécialisé est remis en question. Si l'opportunité d'une hospitalisation pour effectuer le bilan complet de la primo-infection et pour établir son traitement est reconnue par tous, par contre, les cures préventoriales et sanatoriales ne gardent que des indications limitées. Les

modalités d'administration des médicaments antituberculeux étant parfaitement codifiées et de nouveaux antibiotiques extrêmement puissants ayant été découverts, il devient possible de traiter la primo-infection de façon ambulatoire, sous réserve d'une surveillance médicale régulière. Dès lors, le placement en maison de cure n'est indiqué que dans les formes compliquées.

4° La grande efficacité des antituberculeux nouveaux peut modifier les indications thérapeutiques classiques, mais oblige à une meilleure connaissance de la chimiothérapie antituberculeuse et de ses possibles effets secondaires indésirables.

5° Enfin, la vaccination de l'enfant par le B.C.G. est une nécessité absolue. La tuberculose infantile s'est profondément et très favorablement améliorée au cours des années précédentes. La diffusion de la vaccination par le B.C.G. a certainement joué un grand rôle dans la diminution de la tuberculose infantile (100) et, pour la plupart des auteurs, la vaccination permet de réduire de 75 à 80 % la fréquence de la tuberculose virulente.

Tout au long de ce travail, nous aborderons ces différents problèmes en nous basant sur les travaux les plus récents de la littérature et sur l'expérience acquise au cours des dernières années, spécialement en matière de tuberculose initiale à forme sévère.

RAPPEL THEORIQUE

Avant d'entreprendre l'étude analytique de nos observations, un rappel théorique apparaît indispensable. Il concerne l'aspect histologique des lésions tuberculeuses et les réactions immunitaires qui suivent l'introduction du bacille de Koch dans l'organisme.

LESIONS HISTOLOGIQUES

L'expérimentation animale a permis de bien connaître la chronologie des étapes qui suivent la première inoculation par le bacille tuberculeux :

— A partir de la 24e heure, on observe un afflux de cellules mononucléées qui phagocytent les bacilles sans être capables de les détruire.

— Dès la 48e heure apparaît une réaction macrophagique qui dure 6 à 12 jours.

• Les macrophages proviennent à la fois du pool des monocytes circulants mais aussi des cellules du système réticulo-endothélial pulmonaire.

• Leur prolifération est déclenchée par des stimuli biochimiques (lipides complexes ou cires du bacille tuberculeux).

• Leur action phagique, généralement peu importante chez le sujet neuf, n'empêche pas la multiplication bacillaire de se poursuivre.

— Du 10e au 20e jour, l'infiltration macrophagique est plus compacte. La fusion des macrophages provoque la formation de cellules épithélioïdes et de cellules géantes.

— La nécrose caséeuse centrale de type solide, survenant du 15e au 30e jour, est responsable de certaines modifications du milieu qui conduisent à l'arrêt des divisions puis à la mort des bacilles de Koch : destruction tissulaire qui fait apparaître des substances bactériostatiques (acides gras aliphatiques, lyso-

symes), augmentation de la pression du gaz carbonique et surtout diminution de la teneur en oxygène particulièrement nocive pour le bacille de Koch dont le métabolisme est strictement aérobie.

— Du 20e au 50e jour, la constitution d'une réaction fibreuse à la périphérie de la lésion réalise une zone capsulaire que l'on peut interpréter comme un processus de défense mécanique, secondairement complété par la précipitation de sels de calcium.

Ce schéma évolutif favorable représente l'éventualité la plus fréquente. La guérison spontanée des lésions, d'où il est plus tard difficile d'isoler quelques unités bacillaires vivantes, caractérise à court terme l'*infection tuberculeuse*.

Dans d'autres cas, l'évolution loco-régionale ou générale extensive définit la *maladie tuberculeuse*.

— La progression locale peut être due :

- A un ramollissement du caséum, précoce ou tardif, recréant les conditions d'aérobiose propices à la multiplication bacillaire ;
- A une insuffisance de la réaction fibreuse ;
- A une dissémination bronchogène par irruption infectante d'un foyer initial dans un conduit aérien contigu.

— La diffusion à distance par voie lympho-hématogène, constante dans les premiers jours de l'infection initiale, détermine au sein des ganglions lymphatiques correspondants des lésions du même type qu'au point d'inoculation. Elle peut ensuite intéresser les différents viscères (y compris le poumon) donnant des lésions abortives mais susceptibles d'être réactivées au bout d'un délai variable (plusieurs mois à quelques années).

— En fait, ce mode de dissémination reste généralement paucibacillaire et doit être distingué de la dissémination hématogène, massive et aiguë, qui conduit aux formes miliaires avec déterminations systématiques multiples.

REACTIONS IMMUNITAIRES

Elles sont constituées par des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) et par une immunité particulière vis-à-vis du bacille de Koch. Il n'est pas facile de dissocier ces deux types de réaction dont la médiation est cellulaire.

1° *Hypersensibilité spécifique.*

Elle se manifeste par des modifications locales, d'installation lente et progressive, visibles à partir de la 24e heure qui suit la réintroduction de l'antigène (bacille de Koch ou tuberculine).

— Due aux cires et aux protéïdes du bacille de Koch, l'HSR est spécifique des protéines (tuberculine) qui suffisent à la mettre en évidence chez le sujet déjà sensibilisé.

— Son importance est appréciée par l'intensité des réactions cutanées à la tuberculine dont la positivité est souvent le seul signe de l'infection tuberculeuse.

— Elle constitue un moyen de défense très efficace : l'introduction d'une quantité importante d'antigène (bacille de Koch ou tuberculine) est responsable d'une nécrose au point d'inoculation. En clinique humaine, la réaction d'HSR se traduit par la nécrose caséeuse du foyer d'infection ou par l'escarre centrale de certaines réactions tuberculiniques.

— Ses fluctuations sont nombreuses :

• Variations spontanées ou provoquées par les infections anergisantes ;

• Disparition rapide après stérilisation de la lésion tuberculeuse initiale en raison de l'arrêt précoce de la dissémination bacillaire ;

• Diminution progressive en l'absence de tout contact infectant mais possibilité de réapparition rapide à l'occasion d'une nouvelle contamination.

— La médiation de l'HSR est cellulaire, faisant intervenir les lymphocytes sensibilisés. En effet, l'HSR est transmissible par l'injection de petits lymphocytes thymo-dépendants d'un animal sensibilisé à la tuberculine à un animal receveur. H.S. Lawrence (80) a isolé à partir de petits lymphocytes prélevés chez l'homme en état d'HSR vis-à-vis du P.P.D. (protein purified derivatives du bacille de Koch) une substance purifiée susceptible de conférer l'HSR à un receveur humain non sensibilisé ainsi qu'à ses lymphocytes. Cette substance, appelée facteur de transfert (F.T.), possède des propriétés biochimiques, biologiques et immunologiques très remarquables.

Il est soluble, dialysable et résiste à l'action de divers enzymes. Son poids moléculaire est de 10 000. Il n'est pas antigénique et ne correspond donc pas à un fragment d'immunoglobulines.

Ses propriétés immunologiques sont très particulières :

• L'incubation de lymphocytes T avec leur antigène spécifique détermine la libération du F.T. dans le surnageant du liquide d'incubation. Par la suite, ces lymphocytes ne sont plus aptes à conférer l'HSR à un receveur non sensibilisé.

• Le transfert en série par le F.T. d'une HSR vis-à-vis d'un antigène particulier, par exemple la tuberculine, est l'une des propriétés fondamentales de cette substance. Ce mécanisme d'action autoréplicable l'apparente à un acide nucléique.

2° *Immunité*

L'agent fondamental de l'immunité acquise antituberculeuse est représenté par le macrophage alvéolaire sans qu'intervienne pratiquement de facteur humoral. (BERTHRONG [7]).

Différents travaux ont en effet montré que l'activité macrophagique est plus précoce, plus intense et plus durable chez le sujet déjà infecté ou vacciné. La phagocytose du bacille de Koch par les macrophages donne lieu à des modifications profondes des organites intracellulaires et à une augmentation des activités enzymatiques qui précèdent la formation des cellules épithéliales et des cellules géantes. (BERTHRONG [7]).

L'immunité vis-à-vis du bacille de Koch peut être transférée passivement à l'aide de macrophages provenant d'animaux déjà sensibilisés, mais elle reste généralement assez faible. Le support de l'activité immunogène paraît se situer dans les ribosomes, comme l'a montré l'apparition d'une certaine résistance vis-à-vis de l'infection tuberculeuse après transfert passif des fractions ribosomiques de macrophages immunisés.

Ces modifications cellulaires qui traduisent les réactions d'immunité sont susceptibles de diminuer la multiplication des bacilles et de limiter l'accumulation et la diffusion des antigènes qui seraient très nocives pour l'organisme, une fois l'HSR installée.

L'immunité naturelle très relative de certains individus vis-à-vis du bacille tuberculeux fait probablement intervenir une plus grande aptitude phagocytaire des macrophages vis-à-vis des bacilles de Koch de première inoculation.

3° *Ainsi,* les moyens de défense de l'organisme vis-à-vis du bacille de Koch sont sensiblement différents selon que l'individu infecté est « neuf » ou déjà sensibilisé.

— Chez le sujet primo-infecté, la nécrose caséeuse, résultat de l'HSR, joue un rôle capital dans la défense antibacillaire.

— Chez le sujet né infecté ou vacciné, la phagocytose des bacilles par les macrophages est accrue et la nécrose caséeuse est plus précoce.

— En fait, l'immunité antituberculeuse spontanée ou provoquée, certes d'efficacité certaine, peut être insuffisante si l'infestation est trop massive ou si les contacts infectants sont trop répétés.

CLASSIFICATIONS

Les classifications de la tuberculose infantile sont basées sur des critères sémiologiques, anatomiques, bactériologiques et évolutifs.

La classification de la tuberculose initiale infantile selon la « National Tuberculosis and Respiratory Disease Association » (35) distingue trois groupes :

— La simple positivité des tests tuberculiniques appréciée par l'intradermo-réaction de Mantoux ou par les tests équivalents (« tuberculin reactor »).

— La tuberculose primaire dont les manifestations peuvent être pulmonaires ou extra-pulmonaires.

— Les manifestations tuberculeuses en rapport avec une dissémination lympho-hématogène (tuberculoses méningées, osseuses, rénales, ganglionnaires superficielles et pleurales).

Les données cliniques, radiologiques et bactériologiques permettent de séparer :

— D'une part, les « formes actives » où la positivité des tests tuberculiniques s'associe à un ou plusieurs des critères suivants : bacilloscopies positives, signes radiologiques d'atteinte parenchymateuse, pleurale ou ganglionnaire.

— D'autre part, les « formes inactives » où l'absence de critère d'évolutivité doit être vérifiée pendant six mois au minimum.

La nomenclature française est assez superposable, opposant :

— Les formes latentes qui correspondent au virage isolé des réactions tuberculiniques ;

— et les formes patentes qui englobent toutes les manifestations cliniques, radiologiques et bactériologiques isolées ou associées entre elles (J. Gerbeaux [52]).

Cependant, les formes latentes peuvent se compliquer et devenir des formes patentes. C'est dire l'intérêt de les traiter systématiquement et de les surveiller régulièrement.

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

AGE ET SEXE

Nos observations se répartissent de la façon suivante (tableau n° 1) :

— 86 cas (soit 53,7 %) de 0 à 5 ans.
— 53 cas (soit 33 %) de 5 à 10 ans.
— 21 cas (soit 13 %) de 10 à 15 ans.

Ces résultats montrent une nette prédominance d'enfants atteints dans la première tranche d'âge avec une fréquence particulièrement élevée dans les premières années de la vie :

— 3,7 % de 0 à 1 an,
— 29,7 % de 1 à 3 ans,
— 19,6 % de 3 à 5 ans.

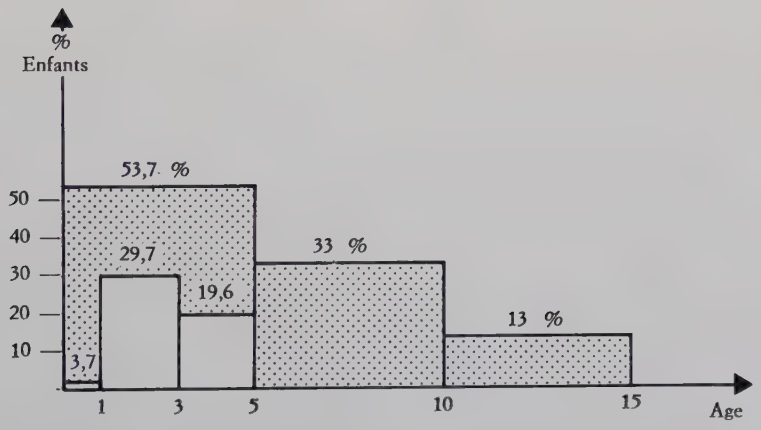


TABLEAU N° 1 : Répartition des observations en fonction de l'âge : noter que la fréquence de la tuberculose initiale est maximum entre 0 et 5 ans.

La proportion de garçons et de filles atteints est pratiquement la même : 78 garçons et 82 filles.

Nos résultats sont en accord avec les différentes statistiques récemment publiées :

— Celle de GAUDIER (48), en 1971, effectuée sur les cinq dernières années, montre une nette prépondérance d'observations de 0 à 5 ans (55 %), dont :

- 45 % de 0 à 1 an,
- 22 % de 1 à 3 ans,
- 33 % de 3 à 5 ans.

Par ailleurs, on retrouve chez cet auteur 27,5 % de 5 à 10 ans et 17,5 % de 10 à 15 ans.

— BETHENOD (8), en 1962, trouve 55 % de primo-infections chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

— GILLY (62), dans son enquête réalisée de 1962 à 1969, constate que 71 % des primo-infections apparaissent chez les enfants de moins de 6 ans, dont :

- 29 % avant 2 ans,
- 42 % de 2 à 6 ans.

La diminution de la fréquence des tuberculoses initiales constatée après l'âge de 6 ans s'explique en partie par les dispositions légales concernant la vaccination par le B.C.G. Elle est particulièrement nette à partir des années 1967-1968 chez les enfants âgés de plus de 10 ans. Par contre, le pourcentage d'enfants atteints reste sensiblement identique chez les enfants les plus jeunes, ce qui montre encore l'incidence de l'absence de vaccination par le B.C.G. (tableau n° 2). La recrudescence de primo-infections observée en 1971 dans la tranche d'âge de 5 à 10 ans n'a probablement pas une signification péjorative.

Années	% *d'enfants 0 à 5 ans*	% *d'enfants 5 à 10 ans*	% *d'enfants 10 à 15 ans*
1965	38	36	28
1966	44	33	22
1967	57	32	10
1968	61	35	5
1969	62	31	6
1970	73	26	0
1971	55	38	5

TABLEAU N° 2 : Pourcentage d'enfants par année en fonction de l'âge. Remarquer la diminution de la fréquence des primo-infections à partir de 1967 chez les enfants âgés de 10 à 15 ans alors que le pourcentage reste le même dans les autres tranches d'âge.

Classiquement, la puberté est un âge phtisiogène et les modifications qu'elle provoque dans l'organisme prédisposent plus particulièrement les filles que les garçons au risque tuberculeux. Ces notions sont connues depuis les travaux d'ARMAND-DELLILE et LESTOQUOY (in 96) qui avaient observé que la mortalité tuberculeuse de 13 à 15 ans était de 7,14 % pour les garçons et de 22,56 % chez les filles. En fait, nous n'avons observé ni une plus grande fréquence, ni une plus grande gravité de la tuberculose en période pubertaire chez la fille.

ORIGINE ETHNIQUE

Les enfants d'origine étrangère représentent 38,4 % de l'ensemble des enfants hospitalisés pendant ces sept ans (tableau n° 3), tandis que 61,6 % des enfants sont de souche française. Ce pourcentage d'enfants étrangers a beaucoup augmenté de 1965 à 1966 pour faire un nouveau bond en 1971. Les enfants d'origine nord-africaine sont les plus nombreux (24 %) parmi les étrangers et notre statistique montre une certaine stabilité dans le recrutement de ces enfants. Le nombre des enfants d'origine espagnole diminue progressivement et l'on observe, à l'opposé, une augmentation de l'incidence de la tuberculose initiale chez les Portugais. Dans ce dernier groupe, la tuberculose est un problème préoccupant. En effet, pour l'année 1972 qui n'est pas concernée par cette étude, les enfants portugais constituent 30 % de notre recrutement.

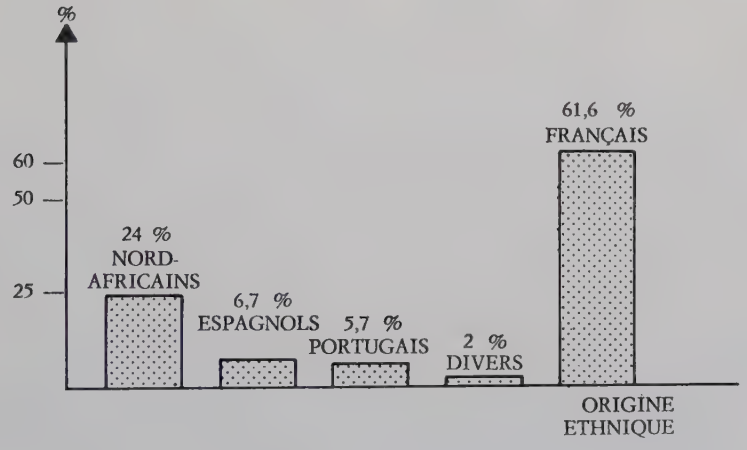


TABLEAU N° 3 : Répartition des enfants selon leur origine ethnique.

Dans la majorité des cas, la transplantation de ces enfants est récente mais nous ne possédons pas de documents suffisamment précis à ce sujet.

Ainsi, au cours de ces dernières années, il apparaît que le nombre d'enfants français hospitalisés pour primo-infection diminue alors qu'une recrudescence de la maladie est enregistrée chez les enfants d'origine étrangère qui constituent un groupe dit « à haut risque tuberculeux ».

Cette notion est très évidente dans notre statistique avec 38,4 % d'enfants d'origine étrangère et plus de 50 % en 1971.

La fréquence de la tuberculose initiale chez les sujets transplantés apparaît nettement chez tous les auteurs. Pour GAUDIER (48), les enfants d'origine étrangère, notamment ceux originaires d'Afrique du Nord, représentent le quart des malades. GILLY (62) trouve 52 % d'enfants d'origine française, 29 % d'origine nord-africaine et 19 % de transplantés récents.

CONDITIONS SOCIO-ECONOMIQUES

Les renseignements sur le milieu social auquel appartiennent les enfants sont assez incomplets et ne se prêtent pas à une étude statistique. Cependant, notre impression est que, dans la plus grande majorité des cas, ces enfants sont issus de familles de niveau socio-économique bas :

— enfants de familles nord-africaines ou portugaises,
— revenus familiaux insuffisants,
— conditions précaires de logement,
— familles nombreuses,
— intimité des relations au sein de la famille et avec le voisinage.

L'incidence de ces facteurs défavorables qui définissent les groupes à « haut risque tuberculeux » a été récemment bien analysée par STRAUS et SALFATI (141) dans la population parisienne.

MALADIES ANERGISANTES

Pour deux enfants, la rougeole et les oreillons sont signalés pour les antécédents immédiats de la primo-infection et chez deux autres on trouve une coqueluche. Chez un autre, la coqueluche puis les oreillons précèdent la découverte d'une méningite tuberculeuse. D'autre part, à deux reprises, une rechute de la maladie tuberculeuse (méningite dans un cas) coïncide avec une coqueluche survenant en cours d'évolution de la primo-infection.

Le rôle néfaste de certaines maladies infectieuses dans le déclenchement ou l'aggravation de la tuberculose initiale a d'abord été admis sans conteste, puis des réserves ont été faites. R. Debré et Martiny-Gagey (in 96), étudiant les antécédents de 400 sujets dont la moitié était indemne de tuberculose, trouvent une égale proportion de maladies infectieuses de l'enfance dans chaque groupe.

La rougeole et la coqueluche, plus encore quand elles sont compliquées d'importantes localisations respiratoires, se placent au premier plan des maladies aggravantes. Leur action dans la primo-infection est due à l'influence anergisante générale et au réveil évolutif éventuel de lésions parenchymateuses ou ganglionnaires quiescentes. Pour R. Debré et Joannon, « la rougeole est, avec la grippe, une des maladies aiguës qui sidère le plus profondément l'organisme, qui accapare le plus totalement ses facultés défensives » (in 96).

Nous n'avons pas d'éléments particuliers à apporter à cette discussion, mais la bonne règle clinique veut que l'on vérifie systématiquement les réactions tuberculiniques après les maladies infectieuses anergisantes de l'enfance.

CONTAMINATION

Le contaminateur est retrouvé 85 fois, soit dans 53 % des cas. La contamination familiale ou par l'entourage direct est prépondérante (96,5 % des contaminations). Les 3,5 % restant correspondent à une contamination scolaire et à deux contaminations d'origine animale : l'une à bacille bovin, l'autre par l'intermédiaire d'un chat atteint de la maladie.

La mère est à l'origine de la contamination dans 35,2 % des cas, le père l'est dans 20 % des cas (tableau n° 4).

Le caractère souvent massif des contaminations familiales est illustré dans quinze dossiers : un seul contaminateur est responsable de la maladie de plusieurs enfants de la même fratrie. Par ailleurs, dans 8 % des cas, deux contaminateurs à la fois sont en cause (père et mère, grand-parent et parent).

Dans quelques observations seulement, nous avons noté que la découverte de la primo-infection chez l'enfant a permis le diagnostic d'une tuberculose chez un adulte de l'entourage. Il est très probable que nos constatations sont loin de refléter la vérité, le nombre des tuberculoses infantiles qui permettent de découvrir une tuberculose d'un adulte contaminateur étant en réalité beaucoup plus important.

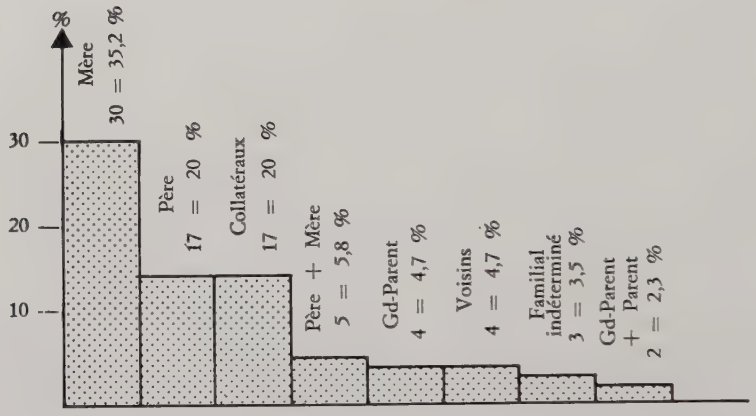


TABLEAU N° 4 : Répartition des contaminations : Noter l'importance de la contamination par l'entourage familial direct (père, mère, frères et sœurs).

Cette imprécision illustre bien le manque de rigueur dans l'enquête tuberculeuse qui est trop souvent confiée à un organisme dont les liaisons avec le médecin traitant ou le service hospitalier sont défectueuses, sinon inexistantes.

La fréquence et l'importance du contact familial ont été mises en évidence dès 1920 par L. BERNARD et Coll. (in 52) qui retrouvent ce contact dans 74 % des cas. Dans la récente enquête de GAUDIER (48), la notion de contage est retrouvée dans 58 % des cas avec une forte proportion des contaminations familiales. GILLY (62) met en évidence une contamination familiale dans 60 % des cas, mais dans 30 % des cas, malgré une enquête approfondie, l'origine de la contamination échappe.

Il est fréquent qu'un seul malade soit à l'origine d'une infection qui atteint simultanément tous les enfants d'une même famille ou d'un même groupe (épidémie scolaire). Nous l'avons vérifié dans quinze de nos observations.

La contamination néo-natale est de moins en moins fréquente grâce à la surveillance exercée sur la mère pendant la grossesse. Cette surveillance a permis de faire diminuer l'incidence des contaminations maternelles. Par contre, certains auteurs, notamment LEMAIRE et E. BERNARD (in 96) avaient signalé une recrudescence des contaminations paternelles, le père échappant souvent aux contrôles systématiques. Cette

notion n'est pas confirmée par nos résultats qui montrent une nette prépondérance des contaminations maternelles (35,2 %) par rapport à celles d'origine paternelle (20 %).

VACCINATION PAR LE B.C.G.

La notion de vaccination par le B.C.G. est retrouvée chez 23 de nos malades mais, sur ce nombre, la vérification de l'allergie postvaccinale n'a été effectuée que dans treize cas. Pour sept d'entre eux seulement, cette vérification était récente, dans l'année de la découverte de la primo-infection.

A cet égard, si la morbidité tuberculeuse chez l'enfant a considérablement diminué grâce à la vaccination par le B.C.G., le risque bacillaire n'est pas pour autant absolument écarté comme le prouvent les nombreuses enquêtes effectuées sur l'efficacité de la vaccination B.C.G. Certes, les études statistiques du *British Medical Research Council* (in 52) montrent que des tuberculoses initiales ont été observées dans 0,38/1 000 des cas chez les vaccinés dans les cinq années qui ont suivi la vaccination et dans 2,29/1 000 des cas chez les enfants non vaccinés au cours de la même période. Cependant, Gilly (62) retrouve la notion de vaccination antérieure par le B.C.G. dans 5 % de ses observations.

De nombreux facteurs peuvent être responsables de cet échec relatif de la vaccination, parmi lesquels les plus habituels sont :

— la multiplicité des sources de contage,

— une contamination massive,

— et surtout une vaccination mal faite ou insuffisante (réalisée en période anté-allergique, non vérifiée, pratiquée sans isolement, alors que les enfants étaient soumis à une contamination...).

Ces notions classiques méritent d'être soulignées : trois enfants portugais appartenant à la même fratrie contractent une tuberculose initiale. L'un d'eux, non vacciné, présente une forme ganglio-parenchymateuse sévère avec atélectasie lobaire inférieure droite. Les deux autres ont été antérieurement vaccinés. L'un présente une atteinte pleurale isolée, l'autre une primo-infection latente, cela malgré un contage intense et répété. Cet exemple montre que la vaccination ne confère pas une protection absolue face à des contacts répétés avec le bacille de Koch, mais par ailleurs il témoigne d'un certain degré de protection donné par le vaccin, ce qui a permis de diminuer l'intensité des lésions chez les deux enfants vaccinés si on les compare à celles de l'enfant non vacciné.

DECES

Les décès que nous avons observés concernent trois enfants atteints de méningite tuberculeuse (soit 0,18 %). La gravité habituelle de cette forme de tuberculose initiale est, dans ces trois cas, majorée par le jeune âge des enfants et par le retard apporté à l'établissement du diagnostic. Nous y reviendrons ultérieurement.

DONNEES SEMIOLOGIQUES

FORMES LATENTES

I. — Définition

Elles correspondent au virage strictement isolé des réactions tuberculiniques sans qu'existe le moindre signe clinique, biologique et/ou radiologique. Trois critères sont indispensables pour affirmer leur diagnostic :

— la normalité des radio-tomographies,
— la négativité des bacilloscopies,
— l'absence d'apparition de tout signe clinique, radiologique et/ou biologique pendant toute la durée de l'évolution de la tuberculose initiale traitée.

II. — Résultats et commentaires

Dans notre série, le pourcentage de primo-infections latentes est relativement bas (12 %) (tableau n° 5).

Les enfants présentant une forme latente de primo-infection ne sont habituellement pas hospitalisés. Cela explique très vraisemblablement ce chiffre qui ne reflète pas la réalité, car les estimations courantes évaluent le nombre de ces formes à 80 % (Gerbeaux [52]).

	FORMES LATENTES	FORMES PATENTES
TOTAL	19	141
%	12	88

Tableau N° 5 : Nombre total et pourcentages respectifs des formes latentes et patentes de tuberculose initiale.

Le virage isolé des tests tuberculiniques ne peut être affirmé qu'après un bilan complet et rétrospectivement quand

une surveillance régulière a permis d'éliminer certaines complications qui peuvent survenir, même sous traitement bien conduit.

D'après les résultats de l'enquête de A. Lotte, F. Hatton et A. Rouillon (89), publiée en 1964, le risque de survenue des complications dans les formes latentes est de :

— 0,8 % de 0 à 4 ans,
— 1,7 % de 5 à 9 ans,
— 5,9 % de 10 à 24 ans.

Dans les formes patentes, il est respectivement de :

— 13,4 %
— 10,9 %
— 19 %

Ainsi, le risque de complications dans les formes latentes, bien qu'inférieur à celui des formes patentes, n'est pas nul. Selon Gerbeaux (52), les complications apparaissent le plus souvent dans la première année qui suit le diagnostic du virage, mais il n'est pas exceptionnel de les voir survenir dans les années qui suivent ou même à un plus long terme.

D'autre part, de récentes enquêtes française et américaine permettent d'affirmer qu'aucun des sujets atteints de tuberculose initiale de forme latente soumis à la chimioprophylaxie n'a présenté de signes ultérieurs de tuberculose.

En conclusion :

1° Le diagnostic de forme latente doit être un diagnostic d'élimination, les exemples de formes abusivement étiquetées comme latentes ne manquant pas dans notre série.

2° Ces formes doivent être traitées au minimum pendant neuf mois et doivent bénéficier d'une surveillance régulière car le risque de complication, bien que relativement faible, n'est cependant pas négligeable.

FORMES PATENTES

I. — Définition

Ce sont les formes de tuberculose initiale qui s'accompagnent de signes cliniques, radiologiques et/ou bactériologiques, isolés ou associés. Ces signes peuvent être dus aux manifestations générales d'une part, à la localisation profonde ou superficielle du foyer tuberculeux initial, d'autre part.

II. — Mode de début

1° *Résultats :*

a) *Mode de début silencieux :*

La découverte de la tuberculose initiale est alors faite à l'occasion d'un examen systématique : lors d'une visite de santé scolaire, avant d'effectuer la vaccination par le B.C.G., lors d'une enquête épidémiologique effectuée après dépistage d'un adulte tuberculeux, lors d'un bilan préopératoire ou pour maladie intercurrente.

Nous avons retrouvé ces circonstances de diagnostic dans 62 cas (soit 38 %).

b) *Mode de début insidieux :*

Il est caractérisé par des petits signes qui sont évocateurs surtout par leur persistance : atteinte de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement discret, légère élévation thermique le soir, modification du caractère et diminution du rendement scolaire... Il est classique de retrouver dans les antécédents immédiats une infection O.R.L. ou une rhino-bronchite.

Nous avons observé ces signes, plus ou moins associés, dans 27 cas (soit 15,6 %).

c) *Mode de début aigu ou subaigu :*

— *signes infectieux :*

Les signes généraux dominent la scène et ils peuvent être très divers. Outre les maladies infectieuses qui, révélant la primo-infection, en constituent les premiers signes, le mode le plus aigu est représenté par la typhobacillose.

Dans notre série, les premières sont au nombre de 5, les secondes de 3 (soit au total 5 %).

— *signes respiratoires :*

Parmi les signes fonctionnels, la toux est la plus fréquemment observée. La dyspnée est surtout rencontrée chez le nourrisson. Les douleurs thoraciques, rares, sont liées à l'atteinte pleurale. Quant à l''hémoptysie inaugurale, qui se voit surtout chez l'adolescent, nous l'avons observée une seule fois chez un enfant de 14 ans.

Dans la plus grande majorité des cas, l'examen clinique ne révèle aucun signe physique respiratoire. Dans quelques cas

(formes médiastino-pulmonaires avec trouble ventilatoire), il existe un wheezing nettement perceptible à l'auscultation.

Le début a été marqué par des signes respiratoires essentiellement fonctionnels dans dix-sept de nos observations (soit 8,7 %).

— *signes digestifs :*

Les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales orientent fréquemment le diagnostic vers une affection digestive. Celui de gastro-entérite ou d'appendicite, un moment évoqué, est rectifié devant la positivité des réactions tuberculiniques.

Des symptômes de ce type ont pu être observés dans neuf observations (soit 5,6 %).

— *signes neurologiques :*

Quatorze enfants ont été hospitalisés dans un tableau neurologique : syndrome méningé, convulsions, coma, syndrome d'hypertension intracrânienne, tableau de méningo-encéphalite (soit 8,7 %).

— *manifestations cutanéo-muqueuses :*

Nous n'avons pas noté de kérato-conjonctivite phlycténulaire. Dans une seule observation, le début a été marqué par un érythème noueux (soit 0,6 %).

— *localisations extra-pulmonaires (méningites exceptées) :*

Elles n'entrent dans notre série que pour une part minime car ces malades sont, pour la plupart, hospitalisés en milieu chirurgical. Ainsi, nous avons observé un cas d'adénopathie cervicale, un de tuberculose ostéo-articulaire (Pott) et un d'otite tuberculeuse (soit au total 1,8 %).

2° *Commentaires :*

Les circonstances de découverte de la tuberculose initiale patente s'effectuent dans notre série de la manière suivante (tableau n° 6) :

— par un examen systématique dans 38 % des cas ;

— par des manifestations aiguës ou subaiguës dans 32,5 % des cas, les signes respiratoires en représentant presque le tiers ;

— par un mode de début insidieux dans 15,6 % des cas.

MODE DE DÉBUT	TOTAL	%
Silencieux	62	38,7
Insidieux	27	15,6
Aigu ou Sub-aigu	52	32,5

TABLEAU N° 6 : Mode de début des formes patentes : nombre total et pourcentages par rapport à l'ensemble de la statistique.

Dans l'enquête de GILLY (62), le début est silencieux dans 53 % des cas et l'altération de l'état général se manifeste dans 35 % des cas. Les fièvres de primo-infection et l'érythème noueux sont rares (7 %). Ces résultats sont assez superposables aux nôtres. Ils prouvent l'intérêt et l'importance des épreuves tuberculiniques lors de tout examen du nourrisson ou de l'enfant.

Dès 1926-1927, R. DEBRÉ et Coll. (in 52) ont noté que la méningite tuberculeuse peut être contemporaine du virage des réactions tuberculiniques et constituer la première manifestation de la tuberculose, ceci étant d'autant plus fréquent que l'enfant est plus jeune.

De même, la tuberculose primaire peut débuter par une forme miliaire, complication qui peut donc être très précoce. R. DEBRÉ, THIEFFRY et BRISSAUD (in 52) ayant enquêté chez 22 malades n'ont retrouvé aucun symptôme ni manifestation de tuberculose avant le début de la miliaire. C'est un mode de début particulièrement fréquent chez le nourrisson, mais il n'est pas rare de l'observer chez l'enfant plus grand.

III. — LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES

La répartition des différentes formes cliniques est représentée sur le tableau n° 7. Il faut remarquer la grande fréquence des formes médiastino-pulmonaires qui représentent 69 % des formes patentes et 60 % de l'ensemble de la statistique. Viennent ensuite, par ordre de fréquence :

— les méningites : 10,7 % des formes patentes ;

— les pleurésies séro-fibrineuses : 5 % ;

— les miliaires : 2,8 % ;

— l'otite tuberculeuse, le Mal de Pott, l'adénopathie cervicale : 2,1 %.

	% FORMES PATENTES	% TOUTES FORMES
Formes médiastino-pulmonaires	69	60
Méningites	10,7	9,4
Pleurésies séro-fibrineuses	5	4,4
Miliaires	2,8	2,5
Otite ..... *Mal de Pott* ..... *Adénopathie cervicale*	2,1	1,8

TABLEAU N° 7 : Pourcentages des différentes formes cliniques par rapport aux formes patentes et par rapport à l'ensemble de la statistique.

Dans l'enquête de GAUDIER (48), la répartition est la suivante :

— formes médiastino-pulmonaires : 60,9 % ;
— pleurésies séro-fibrineuses : 6,9 % ;
— miliaires : 4,5 % ;
— méningites : 4,5 %.

Celle de GILLY (62) montre :
— formes médiastino-pulmonaires : 77 %.
— pleurésies séro-fibrineuses : 3 % ;
— miliaires : 5 % ;
— méningites : 3 %.

1. - *LES FORMES MEDIASTINO-PULMONAIRES*

Elles sont dominées par des manifestations pulmonaires radiologiques dont l'expression clinique est majeure, modérée ou nulle, ce qui souligne encore l'intérêt d'un examen radiotomographique systématique devant toute primo-infection tuberculeuse.

A) LE NODULE PRIMAIRE

Les radiographies montrent des images variables suivant le moment de l'examen par rapport au début réel de la primo-infection.

La fréquence du nodule primaire est assez faible : nous l'avons observé dans trente observations, soit 18,7 % des cas (tableau n° 8).

	TOTAL	%
Siège : L S D	13	43,,3
L M	2	6,6
L I D	4	13,3
L S G	7	23,3
L I G	4	13,3
Nodule + Opacité segmentaire	3	10
Evolution :		
Calcification	6	20
Cavité	4	13,3
Disparition	18	60

TABLEAU N° 8 : Caractéristiques essentielles des 30 images radiologiques de nodule primaire (18,7 %) : nombre total et pourcentages respectifs de chacune de ces caractéristiques.

Cliché N° 1 : Nodule primaire situé dans le segment apical du lobe supérieur droit chez une enfant âgée de trois ans. Noter l'importance des adénopathies hilaires.
(Coupe passant à 3 cm du plan médian.)

La lésion nodulaire jeune a une traduction radiologique modérée ou le plus souvent nulle. Elle est exceptionnellement visible sur les clichés standard et même sur les clichés tomographiques.

Au début, c'est une tache floconneuse, homogène, arrondie ou ovalaire, à bords flous. La taille est très variable de quelques millimètres à quelques centimètres.

L'image de foyer rond volumineux est rare, de diagnostic souvent difficile avec les opacités systématisées.

Il est peu fréquent de rencontrer plusieurs nodules chez un même malade. Le plus souvent la lésion est unique. (Cliché n° 1).

Le siège du chancre est variable. Il peut se situer en n'importe quelle zone du poumon, sauf à l'extrême sommet où il est très rare. Le plus souvent, il est localisé aux lobes supérieurs contrairement à une opinion encore soutenue depuis le travail de Kuss (78), en 1897, dans lequel l'examen des pièces anatomiques avait montré une nette prédilection pour les lobes inférieurs. Ghon (61), Ribadeau-Dumas (123), Blacklock (9), et plus récemment Canetti (18) soulignent au contraire la prédilection du nodule primaire pour les lobes supérieurs. Dans notre statistique, le chancre siège dans les lobes supérieurs dans 66,6 % des cas et dans les lobes inférieurs dans 26,6 % des cas.

La lésion peut se trouver soit en plein parenchyme, soit près du hile, soit contre l'opacité ganglionnaire ou même superposée à elle. On peut l'observer au sein d'une opacité segmentaire (trois observations). Elle est souvent difficile à distinguer des nombreuses ombres broncho-vasculaires. Les nodules superficiels sous-pleuraux sont souvent découverts lors du nettoyage d'un épanchement pleural.

L'évolution naturelle du chancre traité ou même l'évolution spontanée se fait vers la disparition totale ou vers la calcification. Ce problème sera abordé plus tard au chapitre des séquelles. Il faut cependant noter, grâce à cette évolution naturelle, la possibilité de reconnaître rétrospectivement un chancre passé inaperçu.

Nous avons observé dans six cas une évolution vers la calcification (20 %) tandis que dans 60 % des cas elle s'est faite vers la disparition complète. Cependant, l'évolution peut, au contraire, se faire vers l'augmentation de volume du chancre ou vers l'excavation réalisant la caverne primaire. Une telle évolution, au demeurant assez exceptionnelle, a été notée dans quatre de nos observations, soit 13,3 %.

La dissémination bronchogène à partir du chancre de primo-infection est rare et nous n'en avons observé aucun cas.

Il est relativement fréquent de voir le nodule augmenter de volume, ses contours deviennent alors moins bien limités. Il peut intéresser tout un segment et en imposer pour un trouble de la ventilation, diagnostic qui n'est possible que grâce à la bronchographie. Cet examen révèle, en effet, dans le cas de trouble de ventilation, un arrêt du lipiodol, alors que les bronches sont normalement injectées dans le cas d'un nodule primaire. Toutefois, il faut rappeler que les troubles de la ventilation surviennent avec une grande fréquence dans le territoire où siège le nodule (« opacités impures » de SCHWARTZ).

B) LES ADÉNOPATHIES

L'infection tuberculeuse progresse du nodule primaire par la voie lymphatique vers le ou les ganglions tributaires de la zone pulmonaire considérée. Les lésions tuberculeuses peuvent être très localisées, mono ou pauci-ganglionnaires ou, au contraire, s'étendre à de nombreux ganglions.

C'est au niveau de l'adénopathie tuberculeuse que réside tout le danger évolutif de la primo-infection :

— dans l'immédiat, en raison du risque loco-régional (compression bronchique, fistulisation), mais aussi à cause de la possibilité d'une diffusion lympho-hématogène ;

— ultérieurement, en raison des complications mécaniques qu'elle peut entraîner (ectasies bronchiques) et du risque qu'elle fait toujours courir une éventuelle reviviscence de l'affection (bacilles de Koch vivants, emprisonnés dans un foyer ganglionnaire calcifié).

C'est dire toute l'importance pratique des formes où l'adénopathie est au premier plan.

a) *Fréquence*

Nous avons observé une localisation ganglionnaire dans 108 observations (67,5 %) :

— dans 101 cas, il s'agit d'une localisation droite (65,5 %) ;

— dans 52 cas, c'est une localisation gauche (33,7 %) ;
— dans 4 cas, la localisation est inter-trachéo-bronchique (2,6 %).

La répartition de ces atteintes se fait de la manière suivante :

— *à droite :* ganglions latéro-trachéaux : 22 (14,2 %) ; ganglions hilaires : 79 (51,3 %) ;
— *à gauche :* ganglions latéro-trachéaux : 2 (1,3 %) ; ganglions hilaires : 50 (32,4 %).

Ces résultats confirment les travaux anatomiques de Cordier et Cabrol (in 52) sur la systématisation des lymphatiques et les résultats radiologiques d'autres auteurs, en particulier ceux de Gilly et Coll. (62), qui relèvent une atteinte ganglionnaire dans 77 % de leurs cas.

b) *Signes radiologiques.*

— *aspect radiologique :*

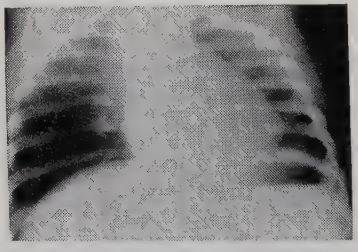
Les images de début sont variables. L'adénopathie peu visible ou difficile à distinguer des constituants du hile normal est souvent mieux visualisée sur le cliché de profil. Au fur et à mesure de leur évolution elles ont tendance à devenir mieux visibles.

On distingue schématiquement dans notre série :

— *les images ganglionnaires évidentes :*

Les plus fréquentes, en moyenne deux tiers des cas, ce sont (cliché n° 2) :

Cliché N° 2 : Volumineuse adénopathie para-trachéale gauche chez une enfant de cinq ans.



Cliché N° 3 : Opacité para-hilaire droite de faible tonalité et élargissement du médiastin supérieur.

Cliché N° 4 : Même malade que le précédent. Sur le profil noter le caractère très volumineux des adénopathies hilaires droites dont la tonalité est plus forte que celle de la silhouette cardiaque sous-jacente.

• Opacités hilaires floues, de faible tonalité sur le cliché de face, plaquées contre la clarté bronchique qui en rehausse la tonalité, uni ou bilatérales (clichés n° 3 et n° 4).

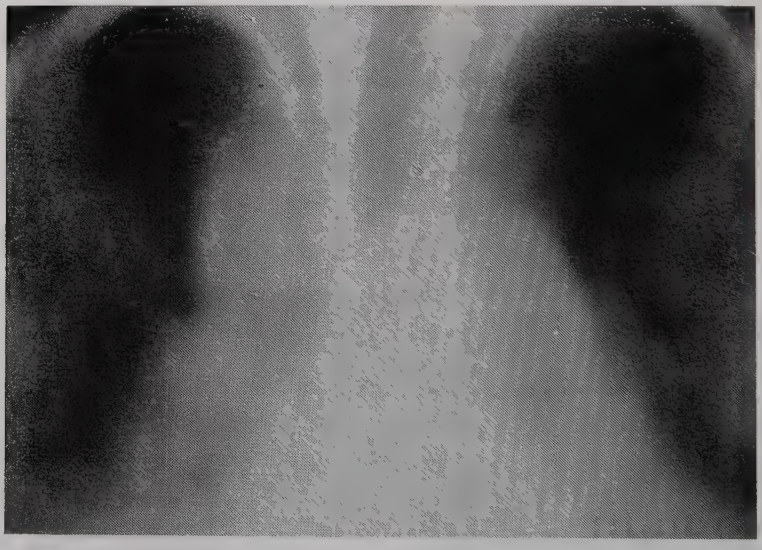
• Opacités en cheminée paratrachéales droites, quelquefois très volumineuses en particulier chez le nourrisson et le jeune enfant.

• Au maximum, image de médiastinite, classiquement particulière au nourrisson mais pouvant se rencontrer chez l'enfant plus âgé (cliché n° 5). Ces formes (dix observations, soit 7 % des cas) méritent quelques commentaires radiologiques :

1. - Leur volume, souvent pseudo-tumoral, peut-être tel qu'il peut masquer un trouble ventilatoire ou un nodule sous-jacent.

2. - Malgré leur importance souvent impressionnante, ces adénopathies peuvent ne pas s'accompagner d'un trouble ventilatoire qui, s'il existe, est en général modéré ;

3. - Ces manifestations s'associent dans quelques cas à d'autres symptômes : localisation thymique spécifique (un cas), miliaires (deux cas).



Cliché N° 5 : Volumineuses adénopathies chez une enfant de trois ans. Il faut noter en particulier la très volumineuse adénopathie para-trachéale droite, ainsi que plusieurs adénopathies inter-bronchiques bilatérales.
(Coupe tomographique passant à 7 cm du plan postérieur.)

— *les images moins évidentes :*

Elles ne sont pas rares :

• Opacité se projetant sur l'ombre de l'artère pulmonaire droite.

• Localisation ganglionnaire gauche mal visible derrière l'opacité cardiaque mais qu'il faut soupçonner devant une image en double tonalité, en double contour ou avec convexité anormale de l'arc moyen.

• Adénopathies inter-trachéo-bronchiques se manifestant sur les tomographies passant dans le plan du hile par une légère augmentation de l'angle de division de la trachée.

• Adénopathies uniquement visibles sous incidence spéciale (tomographie axiale oblique).

• Gangue péribronchique sans image véritable d'adénopathie individualisée dont le diagnostic est accessible grâce à la règle énoncée par J. GERBEAUX (52) : « quand la largeur de l'opacité hilaire mesurée à la règle millimétrée perpendiculaire à la direction générale de l'axe broncho-vasculaire est bien supérieure au double de la lumière bronchique à même hauteur, on peut considérer qu'il existe certainement une adénopathie à cet endroit ».

— *topographie :*

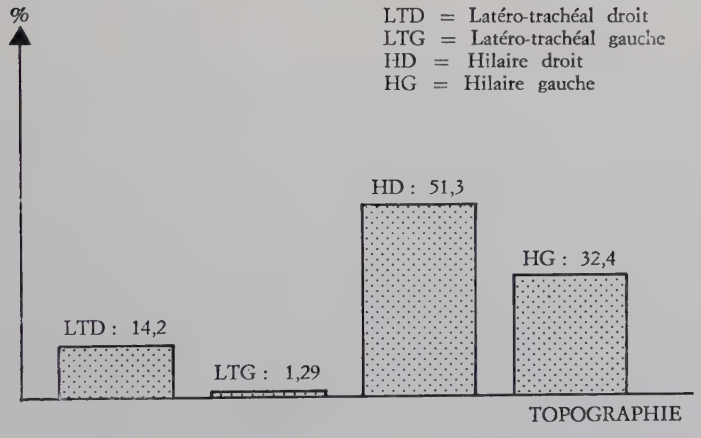


TABLEAU N° 9 : Répartition en pourcentage selon la topographie des différentes atteintes ganglionnaires.

Le tableau n° 9 met en évidence l'atteinte préférentielle des chaînes ganglionnaires droites avec 65,5 %. Le groupe des ganglions hilaires est plus volontiers atteint par l'infection (51,3 %) que les ganglions para-trachéaux (14,2 %). Cette différence est encore plus marquée à gauche où 32,4 % des ganglions atteints sont hilaires pour 1,3 % latéro-trachéaux. A cet égard, il faut rappeler que le drainage lymphatique des lobes pulmonaires gauches s'effectue fréquemment par l'intermédiaire des ganglions inter-trachéo-bronchiques vers la chaîne para-trachéale droite.

c) *Evolution :*

Elle peut se faire de façon très diverse :

— dans la plupart des cas (quatre cinquièmes de nos observations), l'opacité ganglionnaire augmente avec l'évolution. Il n'existe aucune nouvelle atteinte ganglionnaire ou parenchymateuse. Au bout de quatre à six mois, l'opacité diminue progressivement de volume.

— dans les autres cas, l'évolution est moins simple :

- augmentation sensible du volume malgré l'institution et la poursuite d'un traitement correct ;
- apparition de nouvelles atteintes ganglionnaires ;
- diminution brutale du volume faisant penser à une fistulisation ganglio-bronchique (deux cas) ;
- apparition de troubles ventilatoires (trois cas) ou de manifestations parenchymateuses non systématisées (un cas) malgré le traitement.

Toutes ces manifestations ont été en réalité assez précoces survenant moins de trois mois après le début du traitement. Dans tous les cas, elles doivent faire rechercher une résistance du bacille de Koch aux médications utilisées. Cependant, de telles évolutions ne sont pas a priori péjoratives quand on sait le relatif isolement de la lésion tuberculeuse au sein d'une adénopathie généralement mal vascularisée.

— La calcification ganglionnaire représente une forme de cicatrisation en guérison. Elle débute par le centre ou par la périphérie du ganglion. Elle est précoce ou tardive. A cet égard, les constatations sont assez variables selon les statistiques :

- A. Duffourt et J. Brun (in 52) avaient noté dans un groupe d'anciens malades la présence de calcifications ganglionnaires isolées dans 1,6 % des cas, associées à une calcification intra-parenchymateuse dans 5,1 % des cas.

• Gilly (62) a observé la calcification des adénopathies dans des délais de 3 à 8 mois dans 43,8 % des cas.

• Nous-mêmes, nous constatons l'apparition de calcifications dans 12,9 % des cas.

C) Manifestations ganglio-bronchiques

Nous avons réuni sous ce terme l'ensemble des manifestations ganglionnaires, bronchiques et parenchymateuses qui sont secondaires au retentissement loco-régional du ganglion tuberculeux sur la bronche adjacente. Ce sont :

— les troubles de la ventilation : atélectasie et emphysème obstructif ;

— la fistulisation ganglio-bronchique ;

— les séquelles à moyen ou à long terme qui peuvent porter sur le ganglion ou sur la bronche. Ces formes seront envisagées plus loin au chapitre des complications.

a) *Troubles de la ventilation*

— *fréquence :*

Nous avons observé 23 % de troubles ventilatoires sur les 160 dossiers de notre série, dont 37,8 % chez les enfants de moins de 3 ans.

Ces résultats sont assez comparables à ceux qu'ont rapportés d'autres auteurs :

— 38 % pour Jeune (in 62), en 1952 ;

— 32 % pour Bethenod (8), en 1962 ;

— 29,5 % pour Gilly (62), de 1964 à 1970 ;

— 25 % pour Gaudier (48), de 1965 à 1970 ;

— 20 % pour Gerbeaux (52) (opacités segmentaires seulement), qui insiste sur la grande fréquence de ces opacités systématisées chez l'enfant de moins de 3 ans (46 % des cas).

Ces troubles surviennent en général précocément dès les tout premiers mois de la primo-infection : 61 % apparaissent dès le premier mois selon Gerbeaux. Cependant, il est possible de les voir s'installer plus tardivement, classiquement jusqu'à la fin de la première année, mais l'incidence d'une telle évolution décroît rapidement au fur et à mesure que le temps passe. Dans notre série trois troubles ventilatoires seulement sont apparus en cours d'évolution (8 %).

En fait, les statistiques précédentes effectuées surtout en milieu hospitalier reflètent imparfaitement la réalité. Il est donc vraisemblable que l'incidence des troubles ventilatoires est plus réduite, certainement inférieure à 5 % des tuberculoses initiales toutes formes, chiffre très approximatif faute de document précis à ce sujet.

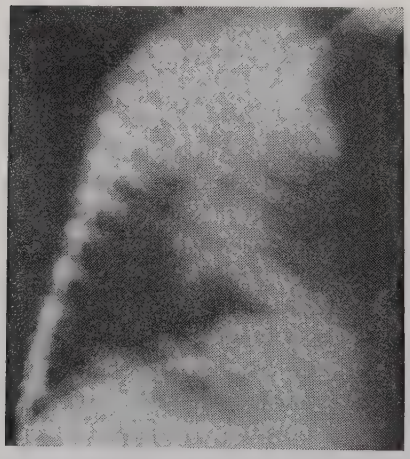
— *topographie :*

La topographie et le mode de distribution des lymphatiques pulmonaires (CORDIER et CABROL [in 52]) rendent compte de l'atteinte préférentielle à droite des ganglions lymphatiques et, de ce fait, de la plus grande fréquence des troubles ventilatoires de ce côté.

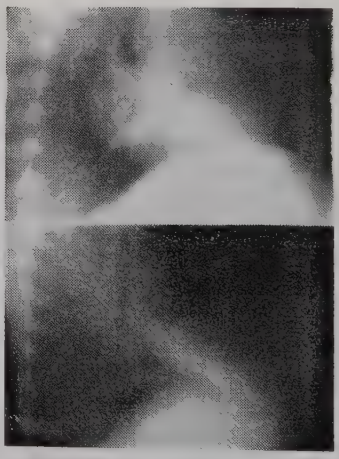
Nos constatations sont figurées sur le tableau n° 10. On peut les résumer de la manière suivante :

— fréquence nettement plus grande à droite (69,7 %) qu'à gauche (30,2 %). ;

— incidence toute particulière de l'atteinte du lobe moyen (34 % sur l'ensemble des localisations et 50 % des localisations droites) (clichés n° 6 et n° 7) ;



Cliché N° 6 : Trouble de la ventilation portant sur le segment antéro-interne du lobe moyen.

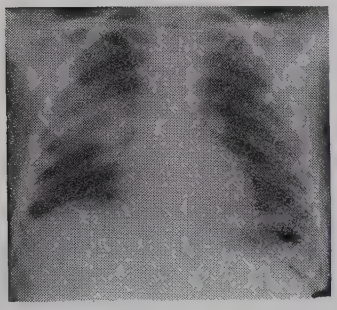


Cliché N° 7 : Même malade que pour le cliché précédent. Montage tomographique mettant en évidence : en haut, de nombreuses adénopathies hilaires et en bas, le trouble ventilatoire intéressant le segment antéro-interne du lobe moyen.

	%
DÉCOUVERTE :	
au moment du diagnostic	91,8
en cours d'évolution	8,1
SIÈGE :	
Côté droit	69,7
lobe supérieur	13,9
lobe moyen	34
lobe inférieur	20,9
Côté gauche	30,2
lobe supérieur	25,5
lingula	46,5
BACILLOSCOPIES POSITIVES	32,4
ÉVOLUTION RADIOLOGIQUE :	
amélioration en moins de 2 mois	62,1
amélioration en plus de 2 mois	13,5
récidive	5,4
nouvelles localisations	5,4
SÉQUELLES :	
bronchectasies	72,9
guérison totale	8,1

TABLEAU N° 10 : Pourcentages respectifs des caractéristiques essentielles des troubles ventilatoires.

— ordre de localisation préférentielle après l'atteinte du lobe moyen : lobe supérieur gauche, lobe inférieur droit, lobe supérieur droit, lingula (clichés n° 8 et n° 9) ;



Cliché N° 8 : Opacité de faible tonalité étendue du hile droit jusqu'à la région axillaire.

Cliché N° 9 : Même malade que pour le cliché précédent. Il s'agit en réalité d'un trouble de ventilation portant sur le lobe de Nelson.

— nette fréquence des localisations segmentaires (69,7 %) par rapport aux localisations lobaires (30,2 %) ;

— atteinte préférentielle des segments antérieurs (ventral du lobe supérieur, lobe moyen, ventral et basal du lobe inférieur) ;

— relative rareté des troubles ventilatoires multiples (11,6 %).

— *signes cliniques :*

La pauvreté de la sémiologie clinique contraste de façon frappante avec la richesse des symptômes radiologiques, aussi bien dans nos observations que dans celles de la littérature :

— troubles de l'état général avec reprise ou persistance de la fièvre ;

— dyspnée asthmatiforme, le plus souvent par accès, particulièrement fréquente en cas d'emphysème obstructif ;

— examen physique en règle négatif en dehors des cas où il existe un wheezing (trois observations).

Ainsi, dans 90 à 95 % de nos cas, le trouble ventilatoire est d'expression purement radiologique.

— *aspect radiologique :*

Le diagnostic topographique est théoriquement facile à faire devant le caractère géométrique du trouble ventilatoire qu'il suffit de comparer aux schémas classiques (in 52). Cela est valable dans le cas d'opacités suffisamment étendues, en particulier lobaires.

A la lumière de nos dossiers radiologiques, on peut se rendre compte que le diagnostic topographique est loin d'être aussi aisé :

— modification de la forme de l'opacité due à la rétraction. C'est le cas de plus de la moitié des dossiers dans lesquels le trouble ventilatoire existait probablement depuis plus de deux mois ;

— extrême rétraction dessinant une image en bande pseudo-scissurale ou plaquée contre le médiastin ;

— topographie sous-segmentaire d'interprétation et/ou de localisation difficiles ;

— rapports de contiguïté extrême ou superposition avec des images ganglionnaires et des opacités parenchymateuses non systématisées. Cet ensemble, connu sous le nom d' « opacité impure », est assez fréquemment observé.

L'évolution radiologique se fait vers la rétraction si l'obstacle n'est pas levé. La reventilation se traduit par l'apparition de petits éléments bulleux au sein de l'opacité du territoire anciennement hypoventilé.

L'emphysème est beaucoup plus rare que l'atélectasie (cliché n° 10) :

Cliché N° 10 : Clarté majorée de la plage pulmonaire droite avec image d'emphysème obstructif en relation avec une oblitération incomplète de la bronche lobaire moyenne.

— 3 cas d'emphysème diffus localisé, d'ailleurs associés à une atélectasie ;

— 2 cas d'emphysème bulleux localisé.

b) *Fistulisation ganglio-bronchique :*

La fistulisation ganglio-bronchique n'a pas de signes propres en dehors de la visualisation d'un orifice fistuleux sous bronchoscopie ou d'une bacilloscopie positive.

— *fréquence :*

On peut évaluer à 15 % des cas environ le nombre des fistulisations ganglio-bronchiques si l'on prend comme référence le pourcentage des bacilloscopies positives.

La fréquence des fistulisations est diversements appréciée selon les auteurs et selon les critères diagnostiques exigés :

— Grosz : 27,4 % (in 52) ;
— Frostad : 24,7 % (in 52) ;
— Calciu : 18 % (in 52) ;
— Gerbeaux : 13,6 % sur 1 561 examens bronchoscopiques (52) ;
— Gilly : 7,23 % (62).

En fait, ces chiffres ne sont pas exempts de nombreuses critiques :

— la bronchoscopie par laquelle ces différents pourcentages ont été établis sous-estime les fistulisations distales inaccessibles au bronchoscopiste ;

— la positivité des bacilloscopies recouvre des fistulisations minimes sans expression radiologique et sans retentissement bronchique appréciable.

A cet égard, il ne nous est pas possible de comparer les fréquences respectives observées selon ces deux estimations. En effet, bon nombre de dossiers sont anciens et concernent des enfants qui n'ont pas bénéficié d'une exploration endoscopique.

— *signes cliniques :*

L'incident passe inaperçu en règle générale, sauf dans deux observations où il se manifeste par une toux avec accès de suffocation. Nous n'avons pas observé d'accident grave de fistulisation massive qui représente le danger majeur des volumineuses adénopathies para-trachéale et sus-bronchique droites.

— *signes radiologiques :*

Les manifestations radiologiques qui doivent faire craindre une fistulisation sont, par ordre de préférence :

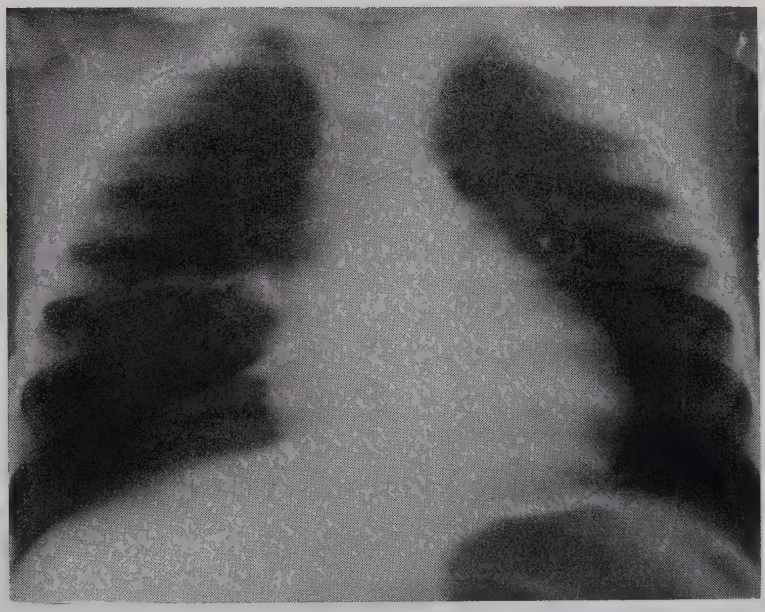
— l'apparition d'un trouble ventilatoire. A cet égard, 32,4 % des formes avec trouble ventilatoire comporte une

bacilloscopie positive. Cela permet de souligner l'importance de ce symptôme radiologique si l'on compare ce pourcentage à celui des bacilloscopies toutes formes comprises (15 %) ;

— l'existence d'une image de dissémination bronchogène représente également un bon signe mais son interprétation peut être délicate : opacités réticulées, en réseau para-ganglionnaires, images micro ou macro-nodulaires (3,7 % de toutes les formes) ;

— la diminution du volume d'une adénopathie d'un examen à l'autre et l'apparition d'une caverne ganglionnaire sont des signes de valeur mais, malheureusement, d'une grande inconstance (deux cas) ;

— l'emphysème diffus généralisé témoigne d'une obstruction incomplète (deux observations). (Cliché n° 10).



Cliché N° 10 : Clarté majorée de la plage pulmonaire droite avec image d'emphysème obstructif en relation avec une oblitération incomplète de la bronche lobaire moyenne.

— *aspects bronchologiques :*

Les constatations bronchoscopiques faites dans nos observations n'ont rien d'original en comparaison avec les données de la littérature classique. Nous avons observé plusieurs fistules au niveau de l'arbre bronchique droit. Elles siégeaient toutes au niveau de la bronche intermédiaire, soit sur la paroi juste au-dessous de l'orifice de la lobaire supérieure, soit au plafond en avant de l'orifice de la lobaire moyenne.

La traduction bronchographique est généralement pauvre ou nulle. Dans un cas, cependant, il a été possible d'observer l'opacification du trajet fistuleux (cliché n° 11).

Cliché N° 11 : Image d'addition située au plafond de la bronche souche droite correspondant au trajet cicatrisé d'une fistule ganglio-bronchique visible lors de l'endoscopie.

c) *Conclusion*

Les tuberculoses initiales avec manifestations ganglio-bronchiques font peser un risque loco-régional à court terme (dissémination bronchogène) et à long terme (sténose bronchique, bronchectasies irréversibles).

A la lumière de nos observations et des données de la littérature, il apparaît indispensable de réaliser de façon presque systématique une exploration bronchologique complète (endoscopie et bronchographie) :

— devant une adénopathie volumineuse menaçant d'être compressive sans trouble ventilatoire évident (indication à discuter) ;

— devant des signes de dissémination bronchogène, un trouble ventilatoire ou une bacilloscopie positive (indications indiscutables).

2. - *TUBERCULOSE MILIAIRE*

Les formes miliaires hématogènes constituent 2,5 à 3 % de notre statistique. Ces chiffres sont notablement inférieurs à ceux de Gaudier (48), Gilly (62) et Deschamps (33) qui signalent une recrudescence de ces formes, tant en valeur absolue qu'en valeur relative. Ils sont supérieurs à ceux de Louchet et Coll. (92) où elles représentent 0,99 % des cas hospitalisés.

Il s'agit le plus souvent de jeunes enfants (tous sauf un sont âgés de moins de deux ans et demi dans nos observations). Ces constatations s'accordent avec celles de Gilly qui note 10 % de miliaires chez le nourrisson, et avec celles de Deschamps qui observe 50 % de formes miliaires avant l'âge de trois ans.

La miliaire s'intègre dans le cadre de manifestations pluriviscérales dans trois quarts de nos cas : méningite, médiastinite avec atteinte thymique, localisations ganglionnaires multiples. Ces constatations sont superposables à celles de Gerbeaux (52), E. Bernard (in 95), Gaudier (48), Louchet (92) et Deschamps (33).

3. - *ATTEINTES PLEURALES*

La fréquence de l'atteinte pleurale au cours de la tuberculose initiale a toujours été considérée comme relativement modérée et elle paraît avoir diminué depuis une trentaine d'années :

— Lowys (96) : 10 % de 1933 à 1948,
5 % de 1949 à 1956,
3,2 % de 1956 à 1958.
— Gerbeaux (52) : 1,08 % sur 3 000 admissions.

Dans la présente série, nous avons observé 5 % d'atteintes pleurales, ce qui correspond aux chiffres français précédents et également à la fréquence qui est notée dans d'autres pays (4,5 à 5 % en Norvège, Nissen-Meyer [in 52]).

L'âge de nos malades est toujours supérieur à 5 ans :

— 3 enfants ont entre 5 et 9 ans ;

— 5 enfants ont entre 10 et 15 ans.

Ces chiffres sont superposables à ceux publiés en 1958 par l'Institut National d'Hygiène (in 52) :

— 4,6 % de 5 à 9 ans ;

— 5,4 % de 10 à 15 ans.

La sémiologie est très évocatrice dans toutes nos observations (tableau n° 11). Ces constatations méritent les commentaires suivants :

— les signes généraux et fonctionnels sont d'une grande richesse ;

— le tableau clinique d'épanchement pleural est évident dans 7/8 cas qui correspondent à des épanchements généralisés de la grande cavité dont l'abondance est moyenne ou grande ;

— les signes biologiques sont très fréquents avec, au premier chef, l'accélération de la vitesse de sédimentation ;

— la recherche du bacille de Koch est positive dans un huitième des cas. Ce pourcentage correspond bien aux données classiques selon lesquelles il est relativement rare de retrouver le bacille de Koch dans le liquide pleural ;

— l'intérêt de la biopsie pleurale à l'aiguille d'Abrams doit être souligné. Différents auteurs ont montré la valeur de cet examen qui, chez l'adulte, permet de trouver des lésions folliculaires spécifiques dans 70 % des pleurésies bacillaires alors que le rendement de l'examen bactériologique du liquide n'excède pas 5 à 7 %.

Dans sept de nos cas, le contexte était suffisamment évocateur pour que le diagnostic soit porté sans équivoque : antécédents de contage, tests tuberculiniques fortement positifs, absence de vaccination par le B.C.G., lésions parenchymateuses sous-jacentes. Par contre, dans un cas, aucun de ces critères n'était observé et la biopsie pleurale a permis à elle seule d'apporter rapidement ce diagnostic et de justifier le traitement.

L'évolution de ces atteintes pleurales n'est pas modifiée par le traitement anti-bacillaire. Le risque de symphyse pleurale légitime le recours à la corticothérapie.

DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE	1/8
SIGNES FONCTIONNELS ET GÉNÉRAUX	
altération de l'état général	7/8
fièvre	5/8
douleur thoracique	4/8
toux	4/8
dyspnée	3/8
SIGNES PHYSIQUES	
matité	6/8
diminution du murmure vésiculaire	7/8
SIGNES BIOLOGIQUES	
V.S. accélérée	5/8
hyperleucocytose	5/8
polynucléose	5/8
SIGNES RADIOLOGIQUES	
adénopathies du même côté	6/8
nodule du même côté	3/8
trouble ventilatoire du même côté	1/8
trouble ventilatoire du côté opposé	1/8
B.K. DANS LE LIQUIDE PLEURAL	1/8
BIOPSIE PLEURALE POSITIVE	1/1

TABLEAU N° 11 : Caractéristiques des différentes atteintes pleurales.

4. - *FORMES PARTICULIERES A LOCALISATION PULMONAIRE*

Nous terminerons cette étude des formes pulmonaires de la tuberculose initiale de l'enfant en signalant la possibilité de plus en plus fréquente de rencontrer des formes qui se rapprochent beaucoup de la tuberculose pulmonaire de l'adulte jeune par leur allure évolutive et leur aspect radiologique.

A) FORMES A TYPE D'INFILTRAT EXCAVÉ

● **OBSERVATION de N... Jean-Michel, né en 1969 - Dossier n° 36/71.**

D'origine portugaise, cet enfant âgé de 20 mois est hospitalisé pour la persistance d'un état fébrile à 38°5-39° dans les suites d'une rougeole survenue deux mois plus tôt. Il présente par ailleurs une toux grasse et une perte pondérale de 500 grammes en quelques semaines.

L'examen clinique à l'entrée objective une légère matité de la moitié supérieure du champ pulmonaire gauche. Le cliché pulmonaire met en évidence une opacité assez dense et homogène, étendue depuis le hile gauche et occupant la partie moyenne du champ pulmonaire. Les tomographies précisent cet aspect en révélant d'une part des adénopathies hilaires droites et d'autre part de multiples excavations au sein de cet infiltrat massif (cliché N° 12). La notion d'un virage récent des tests tuberculiniques et la positivité des tubages gastriques (en culture) confirment le diagnostic.

Cliché N° 12 : Image d'infiltrat poly-excavé inter-hilo-axillaire gauche.

Il s'agit en fait d'une forme aiguë probablement disséminée puisque la ponction biopsie hépatique, pratiquée six jours après l'institution du traitement (I.N.H. + Rifampicine + Streptomycine) et motivée par l'existence de perturbations discrètes des tests de floculation, met en évidence des signes histologiques compatibles avec une extension du processus bacillaire : « il existe de petits foyers histiocytaires sans nécrose, d'aspect épithélioïde, dépourvus de cellules géantes, ne constituant jamais un follicule de Kœster mais dont l'architecture peut évoquer un processus de dissémination bacillaire ».

B) Formes a lésions ganglio-parenchymateuses complexes

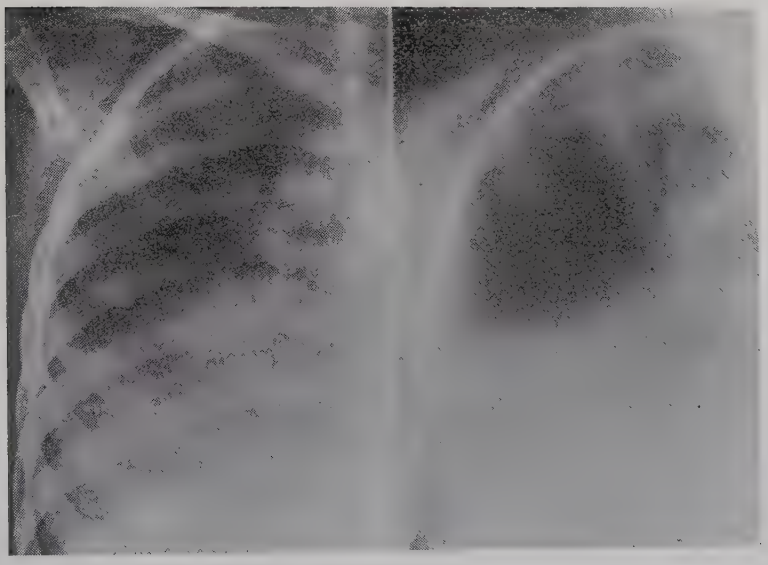
OBSERVATION de G... Nicole, née le 19 novembre 1967 - Dossier n° 352/71.

G. Nicole est hospitalisée en mars 1971 pour la découverte d'une opacité des deux tiers inférieurs du poumon droit. En réalité le début apparent se situe au moins six mois plus tôt en octobre 1970 par des accès de dyspnée avec toux et altération de l'état général.

En décembre 1970 elle présente une bronchopneumopathie aiguë fébrile avec toux coqueluchoïde et quelque accès de cyanose.

Début mars, un nouvel épisode bronchique fébrile est traité par *Penicilline* + *Streptomycine* et c'est la persistance des signes cliniques qui conduit à pratiquer une radioscopie.

A l'entrée dans le service l'état général est altéré chez une enfant hypotrophique et fébrile. Il existe une matité du poumon droit. Les radiotomographies révèlent une mosaïque d'images ganglio-parenchymateuses droites : (cliché N° 13)



Cliché N° 13 : Lésions ganglio-parenchymateuses complexes chez une enfant âgée de quatre ans.
A droite, sur le cliché standard on note de volumineuses adénopathies para-trachéales et hilaires droites, une opacité basale droite évoquant une caséification massive, et des lésions hétérogènes du lobe supérieur. Sur le cliché de droite, noter l'image cavitaire du sommet droit.

— volumineuse adénopathie latéro-trachéale et sus-bronchique droite de 2,5 centimètres de diamètre,

— nombreuses adénopathies inter-bronchiques droites,

— condensation du lobe inférieur et infiltrat excavé du lobe supérieur,

— rétraction surtout lobaire inférieure et attraction de la trachée vers la droite.

Les tests tuberculiniques sont fortement positifs. L'examen direct et la culture sont positifs au tubage gastrique. L'antibiogramme révèle une bonne sensibilité à tous les antibiotiques sauf à la Streptomycine (légèrement sensible à 20 γ de Streptomycine) probablement du fait de la courte antibiothérapie faite quelques semaines plus tôt.

L'évolution est relativement satisfaisante depuis un an et demi de traitement sous Rifampicine, I.N.H. et Ethambutol d'abord, I.N.H. et Ethambutol ensuite, au prix d'une rétraction lobaire inférieure droite avec bronchectasies qui pose le problème d'une éxérèse chirurgicale. (Cf. plus loin au chapitre des séquelles).

L'un des aspects actuels de la tuberculose initiale de l'enfant en milieu hospitalier est réalisé par ces formes graves qui ont toutes les caractéristiques de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte. Ces deux exemples tirés d'une série d'une dizaine de dossiers illustrent bien ces faits, certes connus antérieurement, mais inhabituels à une époque où l'on dispose d'armes antituberculeuses efficaces.

La première observation est un exemple de forme aiguë chez un sujet particulièrement exposé au risque tuberculeux. Il présente une lésion infiltrative excavée du type de celles que l'on voit chez l'adulte. Dans ces formes aiguës, il est probable que les lésions sont beaucoup plus diffuses que ne le laissent entrevoir nos moyens d'investigation. Les résultats de la PBF en témoignent chez ce malade.

La seconde observation qui, au moment du diagnostic, évoluait depuis plusieurs mois, est en fait un exemple de tuberculose pulmonaire chronique avec d'emblée des séquelles bronchoparenchymateuses irréversibles. Par ailleurs, chez l'enfant comme chez l'adulte, il est dangereux de prescrire des traitements à base de Streptomycine car c'est s'exposer à une résistance à cet antibiotique s'il s'agit d'une tuberculose initiale.

5. - *LES FORMES EXTRA-PULMONAIRES*

A) LES MÉNINGITES

a) *Généralités*

— *fréquence :*

Avec 15 observations sur 160 dossiers, les méningites constituent 9,3 % de notre série et 10,6 % des formes patentes. Ces chiffres sont assez nettement supérieurs à ceux de GILLY (62) et de GAUDIER (48) dans la statistique desquels les méningites représentent 3 et 4,5 % des tuberculoses initiales.

A l'énoncé de ces chiffres un premier commentaire est que le nombre des formes graves, spécialement celui des méningites, n'a pas diminué dans la même porportion que celui des autres formes de tuberculose initiale. A cet égard, le tiers de nos observations a été colligé au cours des deux dernières années ce qui montre bien, sinon une recrudescence, du moins la grande stabilité de ces formes.

— *Age :*

Le plus jeune de nos malades est âgé de 16 mois et le plus âgé de 8 ans. Neuf enfants ont moins de 3 ans et six ont plus de 3 ans. Il n'existe pas de différence significative dans la sévérité de la maladie lorsque l'on compare ces deux groupes de malades.

— *Notion de contage :*

Le contaminateur est retrouvé pour 8 de ces enfants (60 % des cas). Il s'agit toujours d'un membre de l'entourage immédiat. Dans une observation il s'agit d'une contamination par un lait infecté (bacille de Koch bovin, notion de tuberculose bovine dans l'étable de la ferme familiale).

— *Date du début par rapport au moment présumé du contact infectant :*

- dans 8 cas la découverte du virage des tests tuberculiniques a lieu en même temps que celle de la méningite,
- dans 3 cas le début de l'atteinte méningée est décalé de plusieurs mois par rapport au début réel de la primo-infection (8 mois, 11 mois, 18 mois),

• dans 4 cas le virage s'est effectué 15 jours après le début de la méningite (cuti-réaction tuberculinique négative en début d'hospitalisation).

On voit donc avec J. GERBEAUX que l'invasion tuberculeuse se complique dans un assez grand nombre de cas pour justifier l'étude de la méningite tuberculeuse dans le cadre des tuberculoses initiales.

b) *Mode de début.*

— *La phase prodromique* classique qui précède de 15 jours à 3 semaines le début de la méningite tuberculeuse n'a été retrouvée à l'interrogatoire que dans 6 observations : troubles du caractère, altération de l'état général, léger fébricule, convulsions isolées (1 cas).

— *Le début apparent* a pu être précisé dans 13 observations. Les symptômes observés se répartissent de la manière suivante :

- fièvre : 12/13 cas,
- vomissements : 9/13 cas,
- céphalées : 5/13 cas,
- troubles du comportement (agitation, somnolence, troubles du caractère) : 6/13 cas,
- anorexie, constipation : 7/13 cas,
- asthénie, amaigrissement : 5/13 cas,
- convulsions : 1/13 cas.

L'analyse des signes de début apparaît donc assez conforme aux données de la littérature :

- le seul signe pratiquement constant est la fièvre dont GERBEAUX estime l'incidence à plus de 80 %,
- les autres signes sont très variables d'une statistique à l'autre. La dissociation du tableau clinique est la règle, si bien que les diagnostics les plus divers ont pu être évoqués chez nos malades :

  rhino-pharyngites : 2 fois,

  troubles digestifs banaux : 2 fois,

  et surtout appendicectomie : 2 fois.
- en fait dans deux tiers des cas existe l'association fièvre et vomissements fréquents et surtout dans un tiers des cas la tétrade classique (fièvre, vomissements, céphalées et constipation) peut être retrouvée,

- les signes neurologiques bruyants sont rares à ce stade (1 cas), ce qui correspond bien aux notions classiques (52).

En somme, tous ces signes sont peu caractéristiques, mais leur persistance et leur groupement doivent attirer l'attention. Leur manque de spécificité n'est pas suffisant pour expliquer le retard considérable qui est trop souvent apporté à l'établissement du diagnostic.

c) *Période confirmée.*

Les signes observés sont les suivants chez 14 malades admis à cette phase dans le service :

- syndrome méningé typique : 12 cas,
- état méningo-encéphalitique avec convulsions et coma : 7 cas,
- syndrome d'hypertension intra-crânienne : 4 cas,
- syndrome d'irritation pyramidale : 8 cas,
- atteinte des nerfs crâniens : paralysie faciale (2 cas), atteinte oculo-motrice (3 cas),
- troubles neuro-végétatifs : 7 cas.

Il ressort donc comme notion fondamentale la gravité de la plupart de nos observations en raison du caractère trop tardif du diagnostic.

d) *Eléments du diagnostic.*

Ils sont figurés sur le tableau N° 12. Quelques commentaires s'imposent à la lecture de ce tableau.

— Un virage récent des tests tuberculiniques est observé dans 60 % des cas. Ainsi dans 40 % des observations manque ce critère précieux qu'est le « virage » soit par négativité des réactions tuberculiniques à l'entrée, soit par un virage ancien qui n'autorise pas la conclusion formelle. Il est à remarquer que dans tous les cas où les épreuves tuberculiniques sont négatives à l'entrée, on assiste au « virage » en cours d'hospitalisation.

— L'association à la méningite de manifestations pulmonaires évocatrices, observée dans 12 cas sur 15, soit 80 %, se révèle d'un appoint considérable pour le diagnostic. Dans notre expérience il apparaît que cette notion est trop souvent négligée.

— L'examen du Fond d'Œil et l'Electro-encéphalogramme n'apportent que des arguments non spécifiques qui ne peuvent être que des éléments de présomption. Les tubercules de Bouchut ne sont retrouvés que dans 20 % des cas.

— Les arguments décisifs sont de trois ordres : anamnestiques, cytochimiques et bactériologiques.

• La notion de contage est retrouvée dans 60 % des cas. Il convient donc de demander systématiquement et d'urgence un cliché pulmonaire de tous les membres de l'entourage immédiat lorsqu'on suspecte une méningite tuberculeuse. Cela fut particulièrement démonstratif dans 2 de nos observations où il fut possible de découvrir une tuberculose cavitaire ignorée jusque-là chez l'un des parents ayant toutes les apparences de la bonne santé.

• La formule cytochimique du liquide céphalo-rachidien est évocatrice dans tous les cas.

• La recherche du bacille de Koch dans le liquide de ponction n'est positive à l'examen direct que dans un cas. Par contre, les cultures sont positives dans 10/15 cas (75 %) et l'inoculation au cobaye est positive dans 2/15 cas. Au total, l'argument bactériologique de certitude existe dans 85 % des cas. En pratique on ne peut guère compter sur lui dans l'immédiat puisque, rappelons-le, l'examen direct n'est qu'exceptionnellement positif.

NOTION DE CONTAGE	8/15
familial : parents	4/15
collatéraux	4/15
POSITIVITÉ DES TESTS TUBERCULINIQUES	15/15
virage récent	8/15
virage ancien	3/15
virage en cours d'hospitalisation	4/15
ATTEINTE PULMONAIRE ÉVOCATRICE	12/15
miliaire	2/15
adénopathies médiastinales	6/15
complexe primaire	1/15
trouble ventilatoire	2/15
séquelles pulmonaires anciennes	1/15
EXAMEN DU FOND D'ŒIL	9/15
tubercules de Bouchut	2/9
flou papillaire	3/9
décoloration papillaire	1/9
ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAMME	11/15
tracé d'encéphalite	8/11
discrète atteinte sous-corticale	2/11
normal	1/11
EXAMEN DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN	15/15
formule cyto-chimique évocatrice	15/15
mise en évidence du B.K.	10/15
examen direct	1/15
culture	10/15
inoculation au cobaye	2/15

TABLEAU N° 12 : Eléments du diagnostic dans 15 observations de méningite.

En somme, l'aspect clinique, les résultats de l'examen cytochimique du liquide céphalo-rachidien, la recherche d'un contage, l'association à des manifestations pulmonaires évocatrices, la positivité des épreuves tuberculiniques sont le plus souvent suffisants pour étayer le diagnostic et pour faire envisager sans tarder la thérapeutique.

e) *Evolution.*

Le pronostic de nos observations dépend uniquement de la précocité du diagnostic.

— Le traitement est institué avant l'apparition des troubles de la conscience dans 6/14 cas. Dans tous ces cas l'évolution est favorable et la guérison est obtenue sans séquelles. Il faut signaler que dans un de ces cas une rechute s'est produite un an après en raison d'un arrêt prématuré du traitement, mais l'évolution de ce cas a été également favorable par la suite.

— Par contre, lorsque les médicaments antituberculeux sont administrés passé ce stade, le pronostic est d'une haute gravité :

- certes on observe 3 guérisons sans séquelles,
- mais 2 guérisons sont grevées de lourdes séquelles : monoparésie droite et troubles moteurs des membres inférieurs malgré une intervention pour blocage médullaire et syndrome de la queue de cheval,
- et surtout 3 décès.

— L'évolution globale est donc la suivante :

- décès : 3 (20 %),
- séquelles : 2 (13,3 %),
- guérison : 10 (66,6 %).

f) *Modalités thérapeutiques*

Il ne nous est pas possible de tirer des conclusions valables dans une série relativement courte où chaque malade n'a pas reçu le même schéma thérapeutique.

Cependant, les 4 derniers malades ont bénéficié des nouveaux médicaments antituberculeux (Rifampicine et Ethambutol) en association avec les deux autres médications majeures (Isoniazid et Streptomycine) d'une part, et avec la corticothérapie au bout de 8 à 10 jours d'antibacillaires d'autre part. Pour tous ces enfants l'évolution s'est faite vers la guérison sans séquelles dans 3 cas. Le cas restant concerne un enfant avec monoparésie résiduelle entré dans un tableau méningo-encéphalitique avec hémiplégie.

La confrontation de ces résultats parcellaires avec les données de la littérature fait apparaître les points suivants en matière de thérapeutique :

— Nécessité d'une association de tous les moyens antibacillaires disponibles : pleine dose, utilisation pendant les premières semaines de la voie parentérale (Ethambutol, Isoniazide, Streptomycine), antibiothérapie quadruple (Ethambutol, Rifampicine, Streptomycine, Isoniazide).

— Utilité de la corticothérapie.

— Le traitement intrarachidien ne paraît plus actuellement indispensable étant donné la diffusibilité remarquable des antibiotiques à travers la méninge (Streptomycine, Isoniazide et surtout Ethambutol).

— Importance de l'apport calorique pouvant légitimer une alimentation parentérale.

B) Autres formes extra-pulmonaires.

a) *Primo-infection bucco-pharyngée.*

La primo-infection bucco-pharyngée associe un chancre au point d'inoculation et une adénopathie satellite. Le chancre est souvent méconnu et doit être recherché avec soin : petite ulcération superficielle, atone, peu inflammatoire, à base indurée, siégeant sur le repli gingivo-lingual inférieur, la gencive supérieure, plus rarement sur la langue, le voile du palais, l'amygdale. Il est difficile à découvrir parce que minime et surtout d'évolution rapide. C'est l'adénopathie secondaire de localisation cervicale qui constitue l'élément principal du tableau clinique.

Son évolution, autrefois interminable, a été transformée par le traitement antituberculeux et la chirurgie curatrice.

Cette adénopathie a une tendance certaine à la péri-adénite et à la fistulisation. Les récidives sont très fréquentes et un malade qui a présenté une tuberculose ganglionnaire périphérique a une chance sur deux de faire une récidive, très souvent dans le même territoire, dans des délais qui varient de quelques mois à dix ans. Dans notre observation la récidive est apparue au bout d'un an de traitement (évidement ganglionnaire).

Mais l'évolution est en règle favorable et locale, les disséminations ultérieures possibles sont habituellement extra-pulmonaires.

Les primo-infections bucco-pharyngées paraissent le plus souvent liées au bacille bovin par l'intermédiaire du lait : 26 à

55 % des souches isolées selon les statistiques (in 142). Mais l'importance du rôle joué par les mycobactéries atypiques dans la survenue des adénopathies cervicales a été mise en évidence par de nombreux auteurs, les germes les plus fréquemment rencontrés étant mycobactérium Kasansii, avium et aquæ (in 142, 57, 34).

b) *Primo-infection intestinale.*

La primo-infection intestinale avec adénite mésentérique est parfois découverte lors de l'intervention pour syndrome pseudo-appendiculaire. Très souvent elle passe inaperçue et peut ne se révéler que tardivement par des complications péritonéales, rarement par des calcifications fortuitement retrouvées lors de clichés sans préparation de l'abdomen.

C'est encore le bacille bovin qui est le plus souvent responsable.

La fréquence de cette forme de primo-infection est très discutée en raison des difficultés de diagnostic qu'elle représente, mais la régression de la tuberculose bovine a permis la diminution certaine du nombre des cas observés. Certains auteurs pensent à juste titre que ce type de primo-infection explique un certain nombre de formes en apparence latentes, se traduisant secondairement par des images de calcification ganglionnaire mésentérique (Monnet, 107).

c) *Tuberculose ostéo-articulaire.*

La tuberculose ostéo-articulaire, autrefois affection de l'enfant, est maintenant une maladie de l'adulte.

Cette forme est rarement associée à une autre tuberculose viscérale. Elle est habituellement représentée par une ostéo-arthrite qui touche surtout les articulations volumineuses, les articulations portantes (articulations du rachis et des membres inférieurs). La tuberculose ostéo-articulaire est toujours une localisation secondaire, généralement après primo-infection ganglionnaire externe ou pulmonaire.

Le traitement antibacillaire arrête l'évolution, mais ne reconstruit pas les parties osseuses et articulaires détruites, il importe donc de faire un diagnostic précoce avant le stade des lésions caractéristiques mais irrémédiables.

Au début les lésions ostéo-articulaires sont très limitées et la symptomatologie n'est pas toujours très riche. Sur les radiographies il faut rechercher des images de destruction ostéo-articulaire. Au stade des lésions évoluées, le diagnostic est facile devant les douleurs, des articulations augmentées de volume.

l'apparition de déformations (gibbosité du mal de Pott). La radiographie montre les images typiques de destruction osseuse, de déformation articulaire, de désaxation.

A cette période, le traitement amène la guérison mais le malade garde une invalidité.

L'évolution chez l'enfant se fait d'un seul tenant vers l'aggravation progressive des lésions, alors que chez l'adulte elle se fait par poussées successives entrecoupées de fausses rémissions.

Dans notre observation les lésions vertébrales étaient déjà évoluées au moment du diagnostic (gibbosité dorsale haute). Une atteinte médiastino-pulmonaire avec trouble ventilatoire était associée. Le traitement aussitôt instauré a permis une stabilisation des lésions osseuses.

d) *Otite tuberculeuse.*

L'otite tuberculeuse est devenue très rare et c'est à l'occasion de celle que nous avons observée que nous rappelons très brièvement la triade classique des anciens auteurs : otorrhée chronique, paralysie faciale, adénopathie cervicale. Dans notre cas la paralysie faciale manquait. Le diagnostic a été confirmé par la mise en évidence du bacille de Koch dans le pus auriculaire et par l'examen histologique d'un fragment de granulome au niveau de l'oreille moyenne.

6. - *FORMES SELON LE TERRAIN*

Les divers aspects de la tuberculose primaire aux différents âges de la vie (nourrisson, enfant, adolescent, puberté) ont été envisagés chemin faisant.

Nous voudrions cependant mettre l'accent sur les formes Congénitales et Néo-natales. Deux observations colligées dans le service de Clinique Médicale Infantile B (Prof. Cl. Régnier) sont l'occasion d'une courte présentation et de quelques commentaires.

• OBSERVATION de S... Sylvie.

Sylvie est née après 30 semaines de gestation, de parents respectivement âgés de 40 et 41 ans. Elle a trois frères et sœurs apparemment en bonne santé. L'accouchement a lieu par les voies naturelles (siège décomplété). Le poids est de 1 kg 450.

A l'entrée dans le Service des Prématurés il n'existe aucun signe de détresse respiratoire. Le foie déborde de 3-4 centimètres le rebord costal. Le tonus axial est ébauché ainsi que le réflexe de Moro et le grasping est présent. Il n'y a aucun tonus

en flexion au membre supérieur. L'angle poplité est à 160°. Les différents examens biologiques sont normaux (gazométrie sanguine en prélèvement périphérique, calcémie 92 mg/l, glycémie 0,72 g/l, Ionogramme sanguin normal). L'enfant est placée sous surveillance monitorisée. Les premiers jours se passent sans incident. L'alimentation est possible sans difficulté dès le deuxième jour.

Durant les 15 premiers jours l'enfant ne pose guère de problème mis à part :

— un ictère à bilirubine indirecte avec des taux qui se maintiennent à 13 mg % vers la fin de la première semaine,

— quelques pauses respiratoires fréquentes sans cyanose.

Cependant le gain de poids est correct : 1 kg 700 au quinzième jour. Mais à partir de ce moment on note une cassure de la courbe pondérale qui est attribuée à une infection intestinale à Klebsiella Friedlander et à une anémie secondaire. Surtout à partir de l'âge de 40 jours l'enfant ne finit plus ses biberons, se cyanose et présente progressivement des troubles respiratoires faits d'une polypnée avec tirage et d'une cyanose péribuccale tandis que le cliché pulmonaire objective des images réticulo-micro-nodulaires. Il existe une élévation de la pression partielle en gaz carbonique. La formule numération sanguine met en évidence une leucocytose légèrement élevée (11 000) avec 50 % de polynucléaires. On pense alors à une pneumopathie par inhalation secondairement surinfectée, cela d'autant qu'une broncho-aspiration motivée par l'aggravation de l'état respiratoire permet de découvrir un staphylocoque doré pathogène.

Malgré un traitement antibiotique adapté l'enfant décède 17 jours après le début clinique dans un tableau de détresse respiratoire, le cliché pulmonaire objectivant des images macro nodulaires bilatérales de type bronchopneumonique.

L'examen anatomique permet de redresser le diagnostic. Il s'agit en fait d'une tuberculose généralisée. On observe des lésions caséeuses pures dans le parenchyme pulmonaire. Le foie est le siège de lésions folliculo-caséeuses. Le rein et la rate présentent également des lésions de ce type.

Le diagnostic de tuberculose congénitale est toujours très difficile à porter en dehors des cas où il existe une tuberculose maternelle. Dans notre observation les antécédents familiaux, en particulier maternels, sont restés inconnus malgré toutes les tentatives d'enquête effectuées auprès de l'entourage familial et médical.

Généralement ces tuberculoses congénitales se manifestent dès les premiers jours sous la forme d'un tableau non spécifique de détresse respiratoire aiguë en apparence idiopathique (Grun et Coll., 66). Cependant, lors d'une lecture rétrospective des clichés d'entrée on observe une image parenchymateuse juxta hilaire droite qui peut être tenue pour pathologique.

En fait, la notion d'un intervalle libre asymptomatique entre la naissance et le début des troubles est tout à fait classi

que. Dans l'observation de KOUTSOULIERIS et KASLARIS (77) le début se situe à l'âge de 40 jours par une hépato-splénomégalie. 25 jours auparavant la malade avait subi un examen de routine, en particulier une radiographie pulmonaire qui avait objectivé des images de type bronchopneumonique.

Par ailleurs l'enquête intra-hospitalière pour détecter une éventuelle contamination tuberculeuse fut strictement négative et tout donne à penser que cette enfant a bien présenté une tuberculose congénitale.

En définitive il convient de s'inquiéter des antécédents maternels et familiaux chez tout nouveau-né. Par ailleurs il est indispensable de demander systématiquement une autopsie chez tout nouveau-né ou prématuré, même si le décès semble relever d'un mécanisme précis. Cette observation est l'illustration parfaite de cette règle.

• Grâce à l'établissement de ce diagnostic il fut possible de porter le diagnostic de tuberculose néo-natale chez un nouveau-né placé dans l'incubateur du précédent et contaminé lors des petits soins. Le traitement suffisamment précoce de ce second enfant atteint d'une forme disséminée aiguë a permis une guérison totale et sans séquelles.

ELEMENTS DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de tuberculose initiale repose sur des critères nombreux et de valeur inégale.

Certains sont des arguments de présomption : ce sont la plupart des éléments diagnostiques classiques. Les autres sont des arguments de certitude : c'est la mise en évidence du bacille de Koch.

Nous envisagerons donc la fréquence de ces différents critères telle que nous l'avons observée dans notre série et leur valeur diagnostique à la lumière des données de la littérature. Ce sont :

— la notion de contage ;
— la positivité des tests tuberculiniques ;
— les signes biologiques d'accompagnement ;
— les signes radiologiques pulmonaires ;
— la mise en évidence du bacille de Koch.

NOTION DE CONTAGE

L'enquête médico-sociale a permis de découvrir le contaminateur dans 53 % des cas. Il s'agit d'un pourcentage comparable à celui observé par d'autres auteurs (62, 48). On situe généralement entre 50 et 60 % le nombre des cas où le contage est mis en évidence.

Il n'est pas inutile de rappeler que ce pourcentage devrait être plus élevé puisqu'on s'adresse à un âge où les rapports sociaux sont relativement fermés. L'enquête médico-sociale est trop souvent négligée, trop « routinière », et pas assez « policière ».

POSITIVITE DES TESTS TUBERCULINIQUES

I. — *La mise en évidence de l'allergie tuberculinique* repose sur des gestes précis dont la technique doit être rigoureuse.

Les tests tuberculiniques que nous utilisons sont la cuti-réaction et l'intradermo-réaction à 10 Unités. L'usage des timbres forts a été abandonné ainsi d'ailleurs que celui des timbres à dosage normal. En effet, l'interprétation de ces techniques nous a paru sujette à caution à de nombreuses reprises.

Dans la plupart des cas le diagnostic est soupçonné devant la positivité d'un test tuberculinique quelconque. La positivité a été vérifiée par la cuti-réaction. Dans un second temps, l'intradermo-réaction à 10 Unités a permis de quantifier la positivité de l'allergie tuberculinique par mesure du diamètre de l'induration à la règle graduée.

Le test quantitatif a été fait dans un territoire distinct du premier test. En cas de répétition des épreuves, nous avons veillé à ce que les différents tests ne soient pas réalisés dans le même territoire cutané.

Le moment de l'interprétation et les critères de positivité sont ceux que recommande l'O.M.S. (in Lotte et Perdrizet, 87).

Nos résultats sont figurés sur le tableau N° 13. A la lecture de ce tableau, il apparaît donc que la cuti-réaction est un moyen diagnostique très fidèle puisque susceptible d'être un argument essentiel sinon décisif dans 89,3 % des cas.

Par ailleurs, la concordance de la cuti-réaction avec l'intradermo-réaction à 10 Unités doit être soulignée. Dans 1 cas où la cuti est modérément positive, l'intradermo-réaction à 10 Unités douteuse, l'intradermo-réaction à 50 Unités est positive. C'est d'ailleurs le seul cas où nous avons eu recours à cet examen.

Dans le groupe à cuti initialement négative, la positivité était obtenue dans 40 % des cas ultérieurement grâce à la cuti-réaction et à l'intradermo-réaction à 10 Unités. Il s'agissait pour la plupart des formes à évolution aiguë chez des nourrissons ou des jeunes enfants. Pour les autres cas, c'est l'intradermo-réaction à 10 Unités qui a permis de mettre en évidence l'allergie tuberculinique.

CUTI-RÉACTION POSITIVE	143/160
• +	32/143
• ++	67/143
• phlycténulaire	44/143
CUTI-RÉACTION NÉGATIVE	17/160
• cuti-réaction et I.D.R. 10 U. ultérieurement positive	6/15
• I.D.R. 10 U. positive	9/15
• cuti-réaction négative malgré B.K. + à l'examen direct	1/17
• cuti-réaction négative lors d'une méningite avec issue fatale	1/17

TABLEAU N° 13 : Résultats des tests tuberculiniques : cuti-réaction effectuée chez tous les enfants en début d'hospitalisation.

II. — *La valeur des tests tuberculiniques* dans le diagnostic de la primo-infection tuberculeuse est très variable selon la technique utilisée. Elle est fonction du pourcentage d'erreurs dont chacun est responsable et de leur sensibilité.

On distingue :

— des tests qualitatifs,
— des tests semi-quantitatifs,
— des tests quantitatifs.

1° *Tests qualitatifs.*

D'utilisation simple et pratique, ils sélectionnent les sujets à réaction positive. Ce sont la cuti-réaction et le timbre.

La cuti-réaction est un test assez peu sensible puisque d'après G. VERMEIL (147) elle donnerait de faux résultats négatifs dans 10 % des cas. Elle reste utile dans le dépistage de masse mais sa réponse doit être contrôlée par d'autres tests tuberculiniques plus précis. « Elle ne doit pas à elle seule, sauf évidence, suffire à donner la conviction du diagnostic (J. GERBEAUX, 59, 60, 57).

Le timbre a l'avantage de la simplicité chez le nourrisson. Seul le timbre normal doit être utilisé. D'après une enquête de C. FILLASTRE (46) jusqu'à l'âge de 7 ans il n'est défaillant que dans 2 % des cas. Mais il peut donner des erreurs par excès, tous les autres tests s'avérant ultérieurement négatifs. Sa positivité doit toujours être contrôlée par une intradermo-réaction à 10 Unités.

2° *Tests semi-quantitatifs.*

Ils sont représentés par les réactions transdermiques que réalisent les bagues à pointes. Leurs avantages sont nombreux : commodité, technique facile et imprégnation tuberculinique identique quel que soit l'opérateur, intensité des réactions mesurables. Elles correspondent dans la plupart des cas à une intradermo-réaction à 10 Unités.

3° *Tests quantitatifs.*

Parmi les tests intradermiques qui se font avec des tuberculines purifiées, seule l'intradermo-réaction à 10 Unités de Mantoux permet d'obtenir une induration mesurable en millimètres, comparable d'un examen à l'autre et d'un malade à l'autre (52). Elle présente un très grand intérêt par sa fidélité, sa sensibilité et surtout par sa valeur quantitative. Des études comparées des différents tests effectuées par A. Lotte (91), C. Fillastre (46), Ch. Coury (25), il ressort que l'intradermo-réaction à 10 Unités est le test le plus valable et qu'il est préférable à tout autre dans les études épidémiologiques.

Les variations de l'allergie tuberculinique avec la répétition des tests ont été mises en évidence par plusieurs auteurs :

— R. Mande, C. Fillastre et E. Orssaud (101) ont montré que la répétition de l'intradermo-réaction à 10 Unités à brève échéance chez le sujet infecté ou vacciné par le B.C.G. pouvait provoquer l'accroissement de l'intensité des réactions. C'est l' « effet de rappel » (97) qui rend difficile l'appréciation des résultats de la vaccination. Il est régulièrement retrouvé lorsque l'intradermo-réaction est faite toujours en un *même* point. La réaction est alors plus intense et plus précoce, comme une réaction allergique non spécifique.

— Collas (21), Dieu (37), Gerbeaux (54) ont observé que la répétition des épreuves tuberculiniques, surtout de l'intradermo-réaction à 10 Unités, pouvait entraîner de façon transitoire l'affaiblissement et même la négativation de ces réactions.

Si, en règle générale, la répétition à brève échéance des tests tuberculinique n'entraîne pas de risques d'erreur importants dans l'interprétation des résultats, il faut toutefois observer certaines règles :

- délai minimum de 1 mois entre deux tests,
- lecture plus précoce en cas de tests rapprochés,
- épreuve en un lieu cutané distinct du précédent.

III. — Les infections a mycobactéries atypiques.

L'intérêt d'utiliser un test de référence tel que l'intradermo-réaction à 10 Unités, qui permet de mesurer l'intensité de la réponse allergique, est majeur. Ainsi on a pu sélectionner des sujets à forte sensibilité, d'autres à faible sensibilité et un groupe intermédiaire (10, 115). Les réactions fortes seraient dues à mycobacterium tuberculosis, les réactions faibles aux mycobactéries atypiques.

Ces mycobactéries, connues depuis longtemps, regroupent une série de germes acido-alcoolo-résistants mais différents de mycobacterium tuberculosis hominis et bovis. Un premier essai de classification fut proposé par Runyon (135) en 1959. Ces mycobactéries sont aujourd'hui bien individualisées et classées en espèces définies par des caractères bactériologiques, biochimiques, enzymatiques, sérologiques et immunologiques propres. De nombreux auteurs se sont attachés à définir ces caractères et à décrire les manifestations pathologiques dont elles sont responsables. (34, 75, 20...).

Les formes patentes de mycobactériose sont le plus souvent de localisation broncho-pulmonaire et se voient surtout chez l'adulte. Les localisations ganglionnaires se rencontrent en particulier chez l'enfant. Plus rarement elles sont cutanées ou osseuses, exceptionnellement génito-urinaires ou généralisées.

En dehors de l'isolement et de l'identification de la mycobactérie responsable, le diagnostic de mycobactériose peut être évoqué devant une réaction tuberculinique de faible intensité. Il faudrait alors rechercher la sensibilité aux sensitines spécifiques de ces mycobactéries chaque fois que l'induration de l'intradermo-réaction à 10 Unités est inférieure à 5 millimètres (57, 53).

Il faut signaler toutefois qu'actuellement l'incidence des mycobactérioses en France est très faible et que le problème pratique est encore réduit.

IV. — Cas particulier du vacciné.

Un dernier problème d'une importance considérable est posé dans l'interprétation des réactions tuberculiniques chez l'enfant vacciné par le B.C.G.

On peut se trouver en présence de deux situations différentes :

1. - la vaccination est certaine (certificat), l'allergie a été contrôlée quantitativement de façon régulière (cette éventualité est rarissime).

Dans ce cas une augmentation de l'allergie cutanée d'un examen à l'autre peut faire discuter une surinfection. On entreprend alors un bilan complet de primo-infection à la recherche des différents critères de diagnostic : notion de contage, signes d'évolutivité cliniques, biologiques, radiologiques et/ou bactériologiques.

Par ailleurs, il faut tenir compte des fluctuations physiologiques de l'allergie post-vaccinale et lorsque le bilan ne permet pas de repousser formellement le diagnostic de surinfection tuberculeuse, deux attitudes sont possibles :

- ou bien, faire confiance à la vaccination (Gerbeaux),
- ou bien, si l'enfant est exposé au risque tuberculeux, le considérer comme primo-infecté et le traiter pendant 6 mois.

2. - il existe une notion de vaccination antérieure par le B.C.G. mais le contrôle de l'allergie post-vaccinale n'a pas été effectué. Dans ce cas la même démarche diagnostique doit être entreprise, et au moindre doute il convient de considérer que l'enfant fait une primo-infection et le traitement s'impose.

EXAMENS BIOLOGIQUES

Sans valeur spécifique pour le diagnostic, ils permettent seulement d'apprécier l'évolutivité de l'affection.

I. — *L'hémogramme*, analysé dans toutes nos observations, est normal dans 63,7 % des cas. Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires dans 35 % des cas, hyperleucocytose qui peut être très importante, dépassant 18 000 éléments par millimètre cube dans 11 observations.

II. — *L'accélération de la vitesse de sédimentation* est inconstante. A la première heure la sédimentation est :

- inférieure à 20 millimètres dans 47,4 % des cas,
- entre 20 et 50 millimètres dans 35,4 % des cas,
- supérieure à 50 millimètres dans seulement 17 % des cas. Dans ce groupe les formes de tuberculose initiale sont pour la plupart aiguës ou graves. (1 miliaire, 2 pleurésies séro-fibrineuses, 1 otite tuberculeuse, 7 complexes primaires, 8 troubles ventilatoires, 9 adénopathies isolées).

III. — Il n'a pas été effectué systématiquement une *électrophorèse des protéines* chez tous les malades. Dans une vingtaine d'observations nous avons cependant retrouvé l'augmentation des α_2 et des γ globulines signalée par d'autres auteurs (52).

En conclusion, les examens biologiques de routine (hémogramme et vitesse de sédimentation) n'apportent que des éléments d'appoint permettant de dire si la primo-infection est évolutive ou non et si elle rentre ou non dans le cadre des formes patentes.

Dans la présente série, la vitesse de sédimentation est modérément augmentée dans un tiers des cas et nettement augmentée dans environ un quart des cas. Par ailleurs, l'hémogramme est normal dans plus de la moitié des cas, ce qui confirme bien la valeur très relative des signes biologiques dans l'appréciation de l'évolutivité de la tuberculose initiale.

EXAMEN RADIOLOGIQUE

Nous avons observé 72,5 % d'anomalies radiologiques qui se répartissent de la façon suivante :

— nodules primaires : 18,7 %
— adénopathies : 67,5 %
— troubles ventilatoires : 23 %
— disséminations bronchogènes : 3,7 %
— miliaires : 2,8 %
— atteintes pleurales : 5 %

On voit donc l'intérêt considérable qui s'attache à l'examen radiologique en matière de primo-infection.

Il ne faut jamais s'en tenir à un examen radioscopique qui est insuffisant, mais toujours avoir recours aux radiographies de face et de profil ainsi qu'à des coupes tomographiques.

La radiographie de face ne permet pas de voir les plans antéro-postérieurs qui ne sont accessibles que sur le profil et, au premier examen, il est recommandé de faire un cliché de chaque profil.

Aux tomographies de face, il est parfois nécessaire d'adjoindre des tomographies de profil et en transverse. Ces dernières permettent de dissocier les images hilaires normales des ombres para-hilaires dues au complexe pneumo-ganglionnaire et en particulier de dégager certaines adénopathies inter-trachéo-bronchiques ou rétro-cardiaques difficilement visibles sur les clichés standard.

Les techniques radiologiques actuelles permettent de découvrir beaucoup plus souvent qu'autrefois les lésions du complexe primaire. Pourtant, les examens radiologiques n'apportent pas de certitude diagnostique puisque dans les formes latentes et

même dans certaines formes patentes de tuberculose initiale, ils ne mettent en évidence aucune anomalie.

Leur rôle essentiel est d'établir le bilan des lésions au début de l'affection et de servir de document de référence pour la surveillance ultérieure.

En définitive, toute primo-infection tuberculeuse doit bénéficier d'un bilan radiologique suffisant :

1. - Proscrire toute radioscopie qui s'avère insuffisante pour le dépistage et pour la surveillance d'une lésion ganglio-pulmonaire.

2. - Effectuer des clichés qui comportent :

- au minimum : un cliché standard de face et des deux profils,
- idéalement : les trois clichés standard précédents et des tomographies de face si l'on a le moindre soupçon d'une adénopathie ou si l'on veut préciser une anomalie parenchymateuse,
- dans certains cas : des tomographies de profil ou sous incidences spéciales.

3. - Réaliser une surveillance radiologique régulière (tous les un ou deux mois) en se basant soit sur le cliché standard, soit sur la coupe tomographique qui visualise le mieux l'anomalie dont on désire surveiller l'évolution.

MISE EN EVIDENCE DU BACILLE DE KOCH

L'étude bactériologique initiale systématique avec antibiogramme sur trois prélèvements constitue l'une des trois règles générales de la chimiothérapie antituberculeuse.

Nous avons systématiquement effectué cette recherche sur les produits de tubages gastriques et accessoirement dans d'autres milieux biologiques. Après avoir brièvement rappelé la technique, nous envisagerons nos résultats, puis les commentaires en fonction des données de la littérature.

I. — Technique

La recherche du bacille de Koch a été effectuée :

— systématiquement sur les produits de tubages gastriques recueillis le matin à jeun, durant trois jours consécutifs, avec un tube en matière plastique (sondes de Levin code 391 - 08 ou 391 - 10),

— Accessoirement, le bacille de Koch a été recherché dans :

- le liquide céphalo-rachidien (20 cas),
- le liquide pleural (7 cas),
- les urines (20 cas),
- certains milieux biologiques particuliers (ascite, pus auriculaire [1 cas], ponction d'un ganglion superficiel [1 cas].)

Les techniques bactériologiques de mise en évidence ont été :

— l'examen direct après coloration de Ziehl-Nielsen,

— la culture sur milieu de Herold ou de Lœwenstein-Jensen,

— l'inoculation au cobaye.

La lecture des cultures s'effectue à la quatrième semaine, par contre les délais de réponse après inoculation au cobaye sont parfois de plusieurs mois, ce qui est un inconvénient majeur.

L'antibiogramme a été effectué dans 27 cas. Parmi les méthodes nombreuses, la seule qui donne des résultats interprétables et en accord avec la clinique est la méthode des proportions de Canetti, Rist et Grosset (17) (tableau N° 14). La recherche de la sensibilité est basée sur le principe que toute souche sauvage de bacille tuberculeux contient un certain nombre d'individus spontanément résistants à un antibiotique. Ces mutants résistants existent en nombre très variable selon l'antibiotique considéré. C'est l'augmentation de ce pourcentage qui fait qu'une souche devient résistante et donc inaccessible à la thérapeutique. Il est très important de connaître la concentration minimum inhibitrice d'un antibiotique vis-à-vis d'une population bactérienne, mais surtout le pourcentage de bacilles qui sont résistants à cette concentration. Un autre point important de la technique des proportions c'est le choix du taux critique, c'est-à-dire la concentration limite de l'antibiotique au-delà de laquelle le germe est résistant.

II. — Résultats.

— La positivité des bacilloscopies a été mise en évidence :

- par l'examen direct dans 1,2 % des cas,
- en culture dans 21,8 % des cas ;
  - 23 fois dans le liquide gastrique (65,7 %),
  - 10 fois dans le liquide céphalo-rachidien (28,5 %),
  - 1 fois dans le liquide pleural (2,8 %),
  - 1 fois dans le pus auriculaire (2,8 %),
- par l'inoculation au cobaye dans 1,2 % des cas.

Antibacillaires	*Concentrations d'antibacillaires testées* (mcg/ml)	*Proportions critiques de colonies poussant à ces concentrations*
Isoniazide	0,1 **0,2** 1	10 % **1 %** 0,1 %
Streptomycine	2 **4** 10	50-100 % **1 %** 0,1 %
P.A.S.	0,25 **0,5** 1	10 % **1 %** 0,1 %
Ethionamide	10 **20** 30	50-100 % **10 %** 1 %
Kanamycine	10 20	50-100 % **10 %**
Cycloserine	20 **30** 40	50-100 % **10 %** 1 %
Viomycine	20 **30** 40	50-100 % **10 %** 1 %
Rifampicine	10 **20** 40	50 % **2 %** 1 %
Ethambutol	1 **2** 3	100 % **1 %** 1 %

TABLEAU N° 14 : Critères de résistances selon la méthode des proportions (d'après G. CANETTI, N. RIST et J. GROSSET, in 127). Pour qu'une souche quelconque soit classée comme résistante à un médicament, il faut qu'elle laisse pousser au 42e jour (et a fortiori au 28e jour) un pourcentage de colonies, par rapport au nombre de colonies présentes dans le tube témoin sans antibiotique, au moins égal à l'une des proportions critiques ci-dessus citées. (Les concentrations en gras sont les plus importantes à étudier).

— Antibiogrammes et résistances primaires :

L'antibiogramme a été effectué sur 27 cultures. En effet, sur les 33 observations où le bacille de Koch est mis en évidence, nous n'avons pu disposer d'un antibiogramme que dans 27 cas ; de fait, dans 2 cas l'examen direct est positif mais les cultures n'ont pas poussé, dans 1 cas la pousse fut insuffisante pour réaliser l'antibiogramme et dans 3 cas le document manque

au dossier médical. Ces réserves étant faites, l'interprétation des sensibilités qui figurent sur le tableau N° 15 fait apparaître une résistance dans 7 cas :

- légère résistance à 20 γ de Streptomycine dans 3 cas,
- résistance au P.A.S. (à 0,25 γ), à la Kanamycine (à 20 γ) et à la Viomycine (à 20 γ) respectivement dans 1 cas,
- et surtout résistance à l'I.N.H. d'ailleurs assez élevée (1,45 γ) dans 1 cas.

	mcg/ml	*Sensibles*	*Légèrement sensibles*	*Résistants*	*Légérement résistants*
Kanamycine	10	19	3		
	20	1		1	
Cyclosérine	20	22	1		
	40	1			
Ethionamide	2	25	1		
	5	2			
Viomycine	10	12	5		
	20	4	1	1	
P.A.S.	0,06	11	6		
	0,25	5	2	1	
I.N.H.	0,08	25		1	
	0,35	1		à 1,45	
Rifampicine	0,5	10	2		
Ethambutol	2	11	1		
	5	2			
Streptomycine	1	9	5		
	5	3	1		
	10	6			2
	20				1

TABLEAU N° 15 : Sensibilité des bacilles de Koch dans 27 antibiogrammes : on n'observe qu'une résistance primaire à l'I.N.H., soit 3,7 % des cas.

III. — COMMENTAIRES.

1° *Positivité des bacilloscopies.*

La fréquence d'isolement du bacille de Koch dans les tuberculoses initiales est très variable d'une statistique à l'autre :

— GILLY (62) : 36,5 %,
— GAUDIER (48) : 41,8 %,
— GERBEAUX (52) : 16,8 %,

— Wallgren et Philippon (in 52) : 10 à 22 %,

— Nous-mêmes : 20 %.

Nos résultats sont superposables à ceux de ces deux derniers auteurs et un peu inférieurs à ceux de Gilly et de Gaudier.

2° *Intérêt de la recherche systématique même si le cliché pulmonaire est normal.*

— Wallgren et Philippon (in 52) observent 10 à 22 % de tubages gastriques positifs chez des malades présentant des lésions radiologiques discrètes et ce pourcentage augmente considérablement (65 %) chez les sujets porteurs de formes récentes.

— Gaudier (48) plus récemment isole le bacille de Koch dans 26 % des cas avec image thoracique normale.

— Pour notre part, nous n'avons pas observé de positivité au tubage gastrique pour les formes de tuberculose initiale avec image pulmonaire normale. Mais dans 15,6 % des cas le bacille de Koch a été mis en évidence dans des formes avec adénopathies seules, sans autre manifestation parenchymateuse. Pour l'ensemble des formes à localisation pulmonaire le pourcentage de positivité au tubage gastrique est de 20 %.

3° *Forte proportion d'isolement du bacille de Koch dans les méningites tuberculeuses.*

En effet, dans le liquide céphalo-rachidien le bacille de Koch a été mis en évidence dans 10/15 cas de méningites, soit 66,6 % des cas. Gilly (62) trouve également une forte proportion de positivité (72 %).

4° *Nature du bacille de Koch.*

Dans la très grande majorité des cas, le bacille de Koch est d'origine humaine (96,8 %), le bacille d'origine bovine étant extrêmement rare (3,1 %). Nos résultats diffèrent de ceux de la littérature, certains auteurs faisant état d'une relative fréquence du bacille bovin. Dans une enquête mondiale conduite par Gervois, de l'Institut Pasteur de Lille, de 1954 à 1966 le bacille bovin était responsable de 21,8 % des tuberculoses initiales bactériologiquement prouvées chez l'enfant de moins de 15 ans. Dans l'enquête plus récente de Gilly, le bacille bovin a été mis en évidence dans 8,5 % des cas.

5° *Résistance primaire.*

Les pourcentages de résistance primaire que nous avons observés sont de 3,7 % pour l'I.N.H. et de 25 % pour une drogue au moins. Ainsi, si le taux de résistance primaire est superposable à celui qui est admis dans la population française (4 %), par contre le taux de résistance à une drogue au moins est beaucoup plus élevé (9 à 10 % environ). En fait, ces pourcentages ne sont établis que sur des petits nombres et n'ont pas de ce fait une grande valeur.

TRAITEMENT

Le traitement de la tuberculose initiale de l'enfant représente l'une des armes de la lutte antituberculeuse. Face à un enfant primo-infecté le Pédiatre se trouve dans une situation privilégiée qui lui permet de réaliser plusieurs interventions utiles dont la sommation peut prétendre à diminuer considérablement l'incidence générale de la maladie.

1. - *La déclaration obligatoire et l'enquête épidémiologique systématique* permettent tout à la fois :

— de mieux connaître la morbidité tuberculeuse,

— de recenser à partir de l'enfant malade le contaminateur, souvent ignoré, et éventuellement d'autres sujets contacts,

— d'inventorier très précisément les « groupes à haut risque tuberculeux ».

2. - *Le traitement systématique de toutes les primo-infections* a plusieurs objectifs :

— prévenir la diffusion des bacilles dont on sait qu'elle peut avoir lieu très tôt à partir du foyer initial, déterminant les formes malignes qui mettent en jeu le pronostic vital ;

— éviter, dans la mesure du possible, les complications loco-régionales et les séquelles en rapport avec la pathologie ganglio-bronchique ;

— enfin assurer, par le traitement de *TOUTES les primo-infections latentes,* la chimioprophylaxie de la tuberculose-maladie ou chimioprophylaxie secondaire des auteurs anglo-saxons.

3. - *Le traitement des tuberculoses intiales patentes* doit bénéficier d'un plan de lutte analogue à celui de la tuberculose pulmonaire commune de l'adulte. A cet égard, ce schéma est souvent mieux accepté ou mieux suivi en pratique pédiatrique qu'en phtisiologie d'adultes. Il comprend dans notre expérience :

— une courte hospitalisation (10-15 jours) qui permet :

- d'assurer les investigations cliniques et paracliniques nécessaires,

• et d'apprécier la tolérance individuelle vis-à-vis des médicaments.

— un séjour en milieu spécialisé (préventorium) où sont prises les mesures d'isolement et où est assurée dans les meilleures conditions la thérapeutique des 3 premiers mois, fondamentale pour obtenir la guérison.

— un traitement ambulatoire ensuite, assorti d'une surveillance médicale qui peut être assurée par la consultation spécialisée hospitalière.

Tels sont les multiples problèmes soulevés par la recherche d'un modèle idéal de traitement de la primo-infection tuberculeuse de l'enfant.

Nous envisagerons successivement :

— Les Bases du traitement antituberculeux,

— Les Moyens thérapeutiques vis-à-vis de la tuberculose initiale,

— Les Indications dans chaque forme particulière,

— Les Résultats du traitement,

— Enfin, les Conclusions que suggère l'analyse de nos résultats personnels et des principales données de la littérature.

BASES DU TRAITEMENT

I. — Définitions

L'utilisation des médicaments antituberculeux peut avoir différents objectifs selon que l'antibiotique est administré à un sujet non infecté, lors d'un virage isolé des réactions tuberculiniques ou à un malade présentant une tuberculose initiale de forme patente. Ces situations ont été définies au Congrès d'Istambul (1959) de la façon suivante :

1° *Chimioprévention.*

La chimioprévention ou chimioprophylaxie de l'infection tuberculeuse ou chimioprophylaxie primaire (Mc Dermott, in 52) désigne la prescription d'antibacillaires (en règle générale l'I.N.H.) à des sujets qui ont été exposés, dans le but d'empêcher l'apparition d'une infection tuberculeuse.

2° *Chimioprophylaxie.*

La chimioprophylaxie ou chimioprophylaxie de la maladie tuberculeuse ou chimioprophylaxie secondaire (Mc Dermott) représente la vraie chimioprophylaxie. Elle consiste à administrer un ou plusieurs médicaments antituberculeux aux sujets dont les épreuves tuberculiniques sont positives, surtout si le virage est récent.

3° *Chimioprotection.*

Cette variante de la chimioprophylaxie secondaire représente l'administration de médications antituberculeuses à des groupes de sujets exposés au risque tuberculeux mais pouvant être soit anergiques, soit porteurs d'une primo-infection biologique et récente, soit allergiques anciens. Le Comité de Prévention de la Tuberculose conseille un large emploi de la chimioprotection en l'étendant à d'autres sujets :

— ceux qui, n'ayant jamais reçu d'antibiothérapie antituberculeuse, sont porteurs d'une lésion minime ou « cicatricielle », non bacillifère (« Fibrotics » des auteurs anglo-saxons) ;

— les anciens tuberculeux traités et qui sont dans une situation clinique particulière : hémoréticulopathie maligne, maladie de Hodgkin, leucémie, nécessité d'une corticothérapie, indication d'une gastrectomie, diabète instable ;

— et même, tous les sujets de moins de 20 ans qui ont des réactions tuberculiniques positives.

4° *Chimiothérapie.*

C'est l'emploi des médicaments antituberculeux chez les malades, c'est-à-dire dans ce travail, les enfants atteints de tuberculose initiale patente.

Telles sont les quatre définitions qui codifient les termes d'usage des antituberculeux. Nous n'envisageons ici que la chimiothérapie et la chimioprophylaxie secondaire. L'intérêt et les modalités de la chimioprévention seront abordés plus loin au chapitre des indications thérapeutiques particulières.

II. — Justifications du traitement.

1° *Intérêt de la chimioprophylaxie.*

On peut envisager les justifications de la chimioprophylaxie sous quatre rubriques : théoriques, expérimentales, statistiques et cliniques.

A) *Justifications théoriques.*

Elles découlent du schéma évolutif de l'infection tuberculeuse (Cf. chapitre I). On voit que la prescription des antibiotiques antituberculeux à la phase initiale de l'infection permet de neutraliser une éventuelle bactériémie, de stériliser tous les foyers hématogènes déjà constitués et d'empêcher le développement des localisations tuberculeuses secondaires à une dissémination bronchogène.

B) *Justifications expérimentales.*

J. Gerbeaux (52) rappelle les différents travaux expérimentaux qui légitiment l'usage de l'I.N.H. au titre de prophylaxie ou de prévention.

— Si l'administration d'I.N.H. à dose efficace débute au moment de l'inoculation du bacille de Koch à l'animal d'expérience, la multiplication des bacilles est très précocement stoppée. Certes l'animal guérit, mais il ne développe pas la moindre immunité, si bien qu'une deuxième inoculation s'avère mortelle.

Seuls les animaux qui reçoivent une dose insuffisante d'I.N.H. (5 mg/kg) pour stériliser totalement les lésions de primo-inoculation développent une certaine immunité qui leur permet de résister un certain temps à une deuxième inoculation (Ferebee et Palmer, Dubos, tous cités par Gerbeaux, 52).

— Au contraire, dans la vraie chimioprophylaxie, le traitement par l'I.N.H. institué postérieurement à l'inoculation bacillaire laisse à l'organisme le temps de développer un état d'immunité qui confère à l'animal une résistance suffisante pour survivre à une deuxième inoculation.

C) *Justifications statistiques.*

Elles ont consisté à appliquer à l'homme les principes théoriques et expérimentaux précédents. De grandes enquêtes menées dans différents pays ont confirmé l'intérêt capital de la chimioprophylaxie de la tuberculose-maladie.

— L'enquête de Mount et Ferebee (112) a comparé la fréquence respective des nouveaux cas de tuberculose active chez des sujets ayant reçu un placebo (13 056) et chez ceux qui avaient pris de l'I.N.H. pendant un an (13 094). La durée de l'observation fut d'au moins trois ans après l'arrêt de la chimiothérapie. Le pourcentage des manifestations tuberculeuses fut de 29,1/1 000 dans le groupe non traité contre 4,2/1 000 dans le groupe qui avait bénéficié de la chimioprophylaxie.

— Des enquêtes similaires effectuées dans d'autres pays ont donné des résultats semblables. L'enquête française de A. Lotte, F. Hatton et A. Rouillon (88) montre même que les bienfaits de la chimioprophylaxie sont encore plus significatifs chez les sujets qui ont des signes radiologiques importants.

— Tout récemment, S.H. Ferebee (44) a rassemblé les résultats de treize expériences de chimioprophylaxie menées dans 7 pays différents et regroupant près de 100 000 sujets. Plusieurs conclusions ressortent de son travail :

1. L'intérêt général de la chimioprophylaxie est confirmé.

2. La réduction de la morbidité tuberculeuse conférée par la chimioprophylaxie est maximale pendant toute la durée du traitement.

3. Il n'y a pas d'arguments en faveur d'une disparition de l'effet avec le temps.

4. Pendant la période post-thérapeutique, le rapport entre les taux de morbidité des groupes « placebo » et des groupes ayant reçu l'I.N.H. est pratiquement constant, ce qui suggère que l'I.N.H. a eu un effet rémanent sur une partie de la population.

5. Le problème d'une éventuelle résistance bactérienne apparaît tout à fait négligeable pour l'auteur. A cet égard, la fréquence des rechutes, la rapidité de la négativation bactériologique et la durée de l'hospitalisation ont été les mêmes dans le groupe « placebo » et dans le groupe de sujets atteints de tuberculose active traitée par l'I.N.H.

D) *Justifications cliniques.*

Il est évident que la chimioprophylaxie ne s'adresse qu'aux sujets porteurs d'une infection biologique. Il convient donc :

— qu'un examen clinique, biologique et radiologique soigneux ait permis d'éliminer le moindre signe de tuberculose initiale patente ;

— qu'une surveillance régulière confirme bien le caractère latent de la primo-infection ;

— que les résultats des bacilloscopies initiales soient négatifs.

Malgré ces précautions, le concept de primo-infection biologique peut apparaître assez flou. Certes les moyens d'investigation radiologique permettent de visualiser le foyer initial ganglio-pulmonaire qui est le plus fréquent. Cependant, certains auteurs ont montré la fréquence avec laquelle apparaissent des calcifications ganglionnaires abdominales chez les sujets qui n'avaient jamais présenté des manifestations radio-cliniques de tuberculose initiale (Monnet et Coll., 107).

Ces notions doivent donc conduire à une plus grande prudence dans les indications de la chimioprophylaxie vis-à-vis des formes latentes.

2° *Intérêt de la chimiothérapie.*

L'intérêt de la chimiothérapie est bien évident et les considérations précédentes sont valables ici.

Aux trois objectifs antérieurement abordés que remplit parfaitement la chimiothérapie (Cf. justifications théoriques de la chimioprophylaxie) s'ajoute la nécessité d'une action vis-à-vis du foyer initial ganglio-parenchymateux.

L'action des médicaments antituberculeux sur le foyer parenchymateux initial est généralement précoce et rapide car l'accès des antibiotiques y est facile. Par contre, l'adénopathie de primo-infection a souvent une évolution qui est peu ou pas influencée par les antibiotiques. Cela tient à des raisons mécaniques (augmentation de volume, compression, fistulisation) et à des conditions vasculaires (mauvaise irrigation du ganglion tuberculeux).

Ainsi, à la chimiothérapie qui constitue l'essentiel du traitement vont s'ajouter des mesures thérapeutiques variées selon chaque situation radio-clinique : corticothérapie, thérapeutiques endobronchiques, chirurgie.

III. — Principes généraux du traitement.

Le traitement de la tuberculose initiale de l'enfant obéit aux règles générales de l'antibiothérapie antituberculeuse.

1° *Etude bactériologique initiale systématique* avec culture et antibiogramme avant toute antibiothérapie (3 prélèvements).

2° *Association rigoureuse et simultanée de plusieurs antibiotiques efficaces prescrits à pleine dose.*

3° *Administration du traitement pendant une durée suffisante* qui est de 16 à 18 mois en moyenne dans les tuberculoses initiales actives. Le traitement se décompose en 2 phases :

— traitement d'attaque pendant 2 à 3 mois, utilisant 3 antibiotiques,

— traitement d'entretien ensuite, basé sur 2 antibiotiques.

4° *Utilisation des médicaments offrant la plus grande sécurité de maniement :* efficacité et atoxicité.

MOYENS

Il convient d'envisager d'abord les antibiotiques antituberculeux, puis les thérapeutiques annexes.

I. — Antibiotiques antituberculeux.

L'apparition des nouveaux médicaments a modifié le classement des antibiotiques antituberculeux. On peut distinguer avec G. Brouet (15) quatre classes d'antibiotiques (Tableau N° 16).

Les antibiotiques des groupes I et II, ou antibiotiques majeurs sont tous utilisables chez l'enfant.

Les antibiotiques des groupes III et IV ne sont que des antibiotiques de relais. Ceux du groupe III n'ont que des indications particulières chez l'adulte, compte tenu de leur activité antibacillaire réduite et de leur toxicité qui est importante. L'acide para-amino-salicylique, classé il y a peu parmi les médications majeures, ne peut désormais figurer, comme nous le verrons plus loin, que parmi les antibiotiques accessoires.

ANTIBIOTIQUES MAJEURS
- — Isoniazide
- — Rifampicine

ANTIBIOTIQUES TRÈS ACTIFS
- — Streptomycine
- — Ethambutol
- — Thioamides
  - • Ethionamide
  - • Prothionamide

ANTIBIOTIQUES SUFFISAMMENT ACTIFS
- — Kanamycine
- — Cycloserine
- — Capréomycine
- — Viomycine

ANTIBIOTIQUES ACCESSOIRES
- — P.A.S.
- — Pyrazinamide
- — Thiosemicarbazones
- — Thiocarbanilide

TABLEAU N° 16 : Classification des Médicaments antituberculeux. (D'après G. BROUET, 15).

1° *Antibiotiques majeurs.*

A) *Rifampicine.*

La Rifampicine est la drogue la plus active parmi celles dont on dispose actuellement. C'est l'un des dérivés semi-synthétiques de la Rifamycine B isolée en 1957-1959 à partir d'un champignon, le Streptomyces Mediterranei. Plusieurs travaux expérimentaux et cliniques ont montré l'originalité d'action et la grande valeur de ce médicament (65).

— C'est à la fois un bactéricide et un bactériostatique. Son activité est extrêmement puissante « in vitro » et « in vivo » sur les bacilles de Koch humains, bovins et sur certaines myco-

bactéries atypiques. Elle agit aussi sur les bactéries gram positifs (staphylocoques résistants à d'autres antibiotiques) et sur certains gram négatifs.

— Son administration à l'animal d'expérience ou chez le sujet bacillifère détermine une stérilisation rapide des lésions. Les mutants résistants apparus « in vitro » après monothérapie sont peu nombreux (1 pour 10^8 contre 1 pour 10^6 pour l'I.N.H.). Cependant leur résistance est d'emblée très élevée et absolue. Bien que certains auteurs (120) aient pu l'employer en monothérapie dans le traitement de la primo-infection tuberculeuse, il apparaît dangereux d'utiliser seul un antibiotique aussi remarquable mais également très vulnérable.

— Son mécanisme d'action est original puisqu'il inhibe l'ARN-Polymérase et empêche le déroulement de la synthèse protéique intra-bacillaire.

— Sa structure chimique lui évite toute résistance croisée avec les autres antibiotiques, exceptée la Rifamycine SV (Rifocine*).

— Le métabolisme de la Rifampicine est également très original. Après la prise orale d'une dose unique le matin à jeun, elle est totalement et rapidement absorbée par l'estomac. Le pic sanguin obtenu est brutal, maximum entre la deuxième et la quatrième heure. Le taux sérique diminue ensuite progressivement et les taux résiduels sont inefficaces après la douzième heure. Après quelques semaines de traitement le niveau des taux résiduels a tendance à chuter mais l'intensité du pic maximum reste identique ce qui est essentiel puisqu'il s'agit d'un antibiotique bactéricide.

L'excrétion se fait par voie rénale (20 %) dont un tiers sous forme active et surtout par voie biliaire (80 %) sous deux formes : une fraction désacétylée et une fraction non désacétylée, également actives. La fraction non désacétylée est réabsorbée par l'intestin grêle (cycle entéro-hépatique) et renforce les taux plasmatiques. Lors de la traversée hépathocytaire, elle entre en compétition avec la bilirubine et avec la B.S.P., mais, au bout de deux à trois semaines, l'élimination de la bilirubine se fait normalement. Ainsi, la constatation d'une rétention isolée de la bilirubine en début de traitement doit être considérée comme un processus normal. Par ailleurs, l'étude de l'élimination de la B.S.P. ne peut en aucun cas constituer une épreuve de contrôle de la fonction hépatique sous Rifampicine.

Il existe peu de travaux pédiatriques portant sur le métabolisme de la Rifampicine. Acocella et Coll. (1) ont étudié les taux sanguins chez le nouveau-né âgé de 1 à 3 jours et chez

des nourrissons de 4 à 18 mois après l'administration de Rifampicine à la dose de 10 mg/kg/jour soit en une seule prise, soit en trois prises fractionnées. Plusieurs points ressortent de ce travail :

1. les concentrations sériques obtenues chez le nouveau-né et le nourrisson sont très inférieures à celles que l'on observe chez l'adulte ;

2. les pics obtenus chez les nouveau-nés (5,79 γ/ml ± 1,23) sont nettement supérieurs à ceux du nourrisson (3,47 γ ± 0,54) ;

3. les taux sériques à la douzième heure sont beaucoup plus élevés chez les nouveau-nés (4,70 γ ± 1,10) que chez le nourrisson (0,44 γ ± 0,23) ;

4. les traitements fractionnés paraissent donner des concentrations sériques plus élevées que les traitements basés sur la prise d'une dose unique.

Les auteurs pensent qu'une posologie rapportée à la surface corporelle doit être mieux adaptée aux besoins de l'enfant. Il semble en effet que la posologie adoptée par Acocella (10 mg/kg/jour) ne soit pas suffisante. En effet, Bergamini et Coll. (5) ont repris cette étude en utilisant la posologie de 20 mg/kg/jour soit en une dose unique, soit en deux doses à 12 heures d'intervalle. Ils ont obtenu un pic maximum d'intensité satisfaisante aussi bien avec une dose unique (10,22 γ ± 2,22) qu'avec deux doses (3,75 γ ± 0,63 deux heures après la première dose et 9,24 γ ± 1,43 deux heures après la deuxième dose). Au reste, l'intérêt de ce travail est de montrer que le traitement fractionné n'a pas d'avantage particulier sur le traitement par dose unique.

— La Rifampicine diffuse très bien dans les séreuses et dans les épanchements. Sa concentration est bonne dans le tissu osseux et le parenchyme pulmonaire où sa concentration est 1,6 fois celle du sérum. Elle pénètre bien dans les tissus fibreux, le caséum. Par contre sa diffusion à travers les méninges est très inférieure à celle de l'I.N.H.

— Elle se présente sous deux formes :

- soit en capsules dosées à 300 mg,
- soit en suspension pédiatrique à 2 % (1 mesurette de 5 ml = 100 mg).

— La posologie usuelle est de 15 à 20 mg/kg/jour en une seule prise le matin à jeun.

— Les seuls incidents ou accidents imputables au traitement intéressent le parenchyme hépatique ; nous les aborderons plus loin. Il n'y a pas d'effet tératogène connu (145).

B) *Isoniazide.*

C'est l'hydrazide de l'acide nicotinique (I.N.H.). Utilisée depuis 1952 après que GRUNBERG et Coll. (67) aient isolé le groupement chimique support de l'activité antituberculeuse, l'I.N.H. est le moins toxique de tous les antibiotiques antituberculeux. C'est également un médicament aussi actif que la Rifampicine.

— Son activité est essentiellement bactériostatique, mais elle est aussi un peu bactéricide. Utilisée chez l'animal ou chez l'homme en monothérapie elle détermine la sélection de mutants résistants en plus grand nombre que la Rifampicine.

— La drogue n'est pas modifiée par les sucs digestifs. Absorbée per os ou injectée par voie veineuse, l'I.N.H. est vite retrouvée dans le sang, le taux maximum étant obtenu entre 30 et 120 minutes. Les taux résiduels sont faibles après la sixième heure.

Dès la première heure, la drogue est rapidement métabolisée en deux formes : l'une est libre gardant son activité antituberculeuse, l'autre est acétylée et inactive. La quantité maximum d'I.N.H. acétylée est obtenue généralement dès la première heure et n'augmente guère par la suite.

L'acétylation de l'I.N.H. se fait au niveau du foie en présence d'acétyl co-enzyme A. La capacité d'acétylation varie en fonction de plusieurs facteurs :

- facteurs individuels, influence de l'âge : l'inactivation est plus rapide chez le sujet jeune que chez le sujet âgé.
- facteurs génétiques : on décrit deux systèmes inactivateurs, rapide et lent, dont les modalités de transmission génétique ne sont pas encore précisées. Le pourcentage d'acétylation varie au bout de la sixième heure selon les individus mais reste stable chez un sujet donné. La proportion de ces inactivateurs est variable selon les races. Les inactivateurs rapides prédominent chez les asiatiques.
- facteurs médicamenteux : l'administration de P.A.S. diminue et étale dans le temps le processus d'inactivation renforçant ainsi de façon non spécifique l'action antituberculeuse de l'I.N.H.

L'élimination se fait par voie rénale sous forme d'I.N.H. acétylée et d'acide isonicotinique, métabolite du précédent. L'élimination urinaire dépend de l'âge (élimination plus rapide chez le jeune) et du fonctionnement rénal.

— L'I.N.H. a une grande diffusibilité dans tout l'organisme : séreuses, épanchements, caséum... Elle est réputée pour

ses brillantes capacités de diffusion à travers la méninge pathologique.

— Les posologies (en deux prises quotidiennes) sont établies en fonction de l'âge :

- 20 à 25 mg/kg/jour de 0 à 3 ans,
- 15 à 20 mg/kg/jour de 3 à 10 ans,
- 10 mg/kg/jour au-dessus de 10 ans.

— Les présentations sont multiples :

- comprimés dosés à 5, 50, 150 mg,
- soluté injectable (ampoules dosées à 250 et 500 mg),
- suppositoires dosés à 300 mg.

— Il existe un grand nombre de préparations contenant de l'I.N.H. et un autre produit.

Les associations I.N.H. + autre antituberculeux sont d'un maniement difficile car, si la plupart contiennent la quantité adéquate d'I.N.H., par contre elles sont généralement sous-dosées pour ce qui est du second antituberculeux.

Les associations de l'I.N.H. à la vitamine B6 (150 mg d'I.N.H., 100 mg de chlorhydrate de pyridoxine) sont intéressantes en pratique.

— Les effets secondaires sont d'une rareté extrême. Seuls quelques petits troubles digestifs sont possibles chez l'enfant. Les accidents psychiques convulsifs et neurologiques se voient beaucoup plus chez l'adulte que chez l'enfant.

— En somme, l'I.N.H. doit rester l'antituberculeux majeur de base en raison de ses nombreux avantages : efficacité remarquable, excellente tolérance, faible prix de revient.

C) *Ethambutol.*

L'Ethambutol, synthétisé en 1961 par WILKINSON aux U.S.A., est un antituberculeux strict qui appartient au groupe des Ethylènes-diamines.

— C'est un antituberculeux strict dont l'activité est remarquable « in vitro » et « in vivo » sur les bacilles de Koch humains ou bovins et également sur les mycobactéries atypiques vis-à-vis desquelles son activité paraît meilleure que celle de la Rifampicine.

— Il est essentiellement bactériostatique. Il exercerait également un effet bactéricide « in vitro » à partir d'une certaine concentration qui est située aux alentours de 10 γ/ml. Il n'existe pas de résistance croisée avec les autres antibiotiques antituberculeux.

— Après la prise orale de la dose totale, la drogue est rapidement absorbée par voie gastro-intestinale. La concentration sanguine maximum est obtenue entre la deuxième et la quatrième heure, suivie d'une décroissance rapide des taux résiduels jusqu'à la huitième heure, plus progressive ensuite jusqu'à la vingt-quatrième heure.

L'élimination se fait presque totalement dans les urines à 85 % sous une forme active.

— La diffusion tissulaire de l'Ethambutol est bonne, en particulier à travers la méninge.

— La posologie est comprise entre 15 et 25 mg/kg/jour.

— Le médicament est présenté sous plusieurs formes :

- comprimés dosés à 100, 250 et 400 mg,
- soluté injectable par voie veineuse (ampoules de 4 ml dosées à 400 mg),
- association Ethambutol + I.N.H. respectivement 400 mg d'Ethambutol et 150 mg d'I.N.H. (proportions manquant de souplesse pour l'usage pédiatrique, en raison de l'insuffisance du dosage en I.N.H.).

— Les effets secondaires sont représentés par une neurotoxicité qui intéresse le nerf optique : le plus souvent névrite péri-axiale (dyschromatopsie et amputation de la périphérie du champ visuel), plus rarement névrite axiale (troubles de la vision des couleurs, surtout le vert, amputation centrale du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle). En fait, ces troubles assez exceptionnels chez l'adulte, ne semblent pas avoir été signalés à notre connaissance chez l'enfant.

D) *Streptomycine.*

La Streptomycine est un antibiotique fungique, isolé du Streptomyces griseus par WAKSMAN en 1944. Elle demeure un antituberculeux de premier plan malgré une activité inférieure à celle de l'I.N.H. et de la Rifampicine, et probablement de l'Ethambutol.

— C'est uniquement un bactériostatique.

— Administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire, elle diffuse rapidement dans les tissus. Cependant sa diffusion dans les séreuses (plèvre, péritoine et méninges) est très insuffisante. Des taux sanguins efficaces sont obtenus au bout de deux heures et persistent jusqu'à la huitième heure. L'élimination se fait par voie rénale.

— La posologie est de 25 à 50 mg/kg/jour chez l'enfant.

— La présentation est sous forme d'ampoules pour voie intraveineuse ou intramusculaire, dosées à 1 g.

— Pour la voie intrarachidienne la posologie est de 1 mg/kg/injection. Les ampoules sont dosées à 0,05 g.

— Les effets secondaires allergiques et vestibulo-cochléaires sont bien connus. L'ototoxicité dépend de plusieurs facteurs : dose quotidienne, dose totale, susceptibilité individuelle. La dihydrostreptomycine, peu allergisante mais très ototoxique, ne doit jamais être employée. La Streptomycine panthoténique est moins ototoxique mais suffisamment cependant pour légitimer une surveillance cochléo-vestibulaire régulière.

2° *Antibiotiques mineurs ou de relais.*

A) *Thio-Amides.*

Ces médicaments représentés par l'Ethionamide et le Prothionamide sont des dérivés de l'I.N.H. Cependant, ils ne possèdent pas de résistance croisée avec celui-ci.

— Ils ont essentiellement une activité bactériostatique. Ils sont peu bactéricides.

— Leur absorption orale est rapide mais le métabolisme s'effectue plus lentement que celui de l'I.N.H. Une dose de 10 mg/kg répartie en deux à trois prises dans la journée permet d'assurer une concentration plasmatique efficace. En outre le Prothionamide aurait une action élective sur le volume des adénopathies (?).

— La posologie est de 20 mg/kg/jour pour les deux médicaments, en 2 à 3 prises.

— Les présentations sont multiples :

- comprimés dosés à 250 mg,
- suppositoires à 500 mg,
- ampoules injectables dosées à 500 mg pour perfusion veineuse lente (3 heures) dans 500 ml de soluté glucosé tamponné.

— Les effets digestifs secondaires sont très fréquents, survenant dans un tiers des cas : anorexie, troubles gastriques (nausées et vomissements), ictères cholostatiques et cytolytiques. Par ailleurs l'association avec l'I.N.H. paraît augmenter les risques d'avitaminose PP et B6 à l'origine de troubles psychiques et d'accidents cutanéo-muqueux. En définitive la mauvaise tolérance fréquente même à dose réduite et progressive, l'obligation d'associer diverses thérapeutiques (vitaminiques, gastro et/ou hépato-protectrices...) font que ces médications pourtant actives ne sont pas recommandables en pratique pédiatrique.

B) *P.A.S.*

Naguère très employé en association avec l'I.N.H., c'est l'antituberculeux le moins actif de l'arsenal thérapeutique.

— Il a un effet bactériostatique mineur et tardif. Son inactivation fait intervenir un mécanisme d'acétylation hépatique. Ainsi l'adjonction de P.A.S. à l'I.N.H. détermine une compétition au niveau de l'acétylation qui laisse persister davantage d'I.N.H. actif dans le sérum comparativement à la prescription d'une même dose d'I.N.H. seul.

— Le médicament est présenté de façon variable :

- dragées à 0,50 g (B.P.A.S.*),
- granulés dosés de 0,50 à 3 g par cuillère à café,
- solutés injectables pour perfusion veineuse (flacons de 250 ml dosés à 7,5 g et de 500 ml dosés à 15 g de P.A.S.).

— Les incidents digestifs relativement fréquents imputables au P.A.S. font courir le risque d'un abandon de l'I.N.H. qui lui est associé.

C) *Les autres antibiotiques antituberculeux* (Viomycine, Kanamycine, Cyclosérine, Capréomycine, Pyrazinamide, Thiosemicarbazones, Thiocarbanilide) ne sont utilisés que chez l'adulte dans des situations très particulières.

II. — Thérapeutiques associées.

1° *Corticothérapie.*

Son intérêt est évident dans les atteintes séreuses (méningites, pleurésies, péricardites) et en cas de trouble ventilatoire où son administration doit être aussi précoce que possible afin d'éviter des séquelles bronchiques irréversibles.

La posologie habituelle est recommandée (Δ cortisone) :

- 2 mg/kg/jour de 0 à 3 ans,
- 1,5 mg/kg/jour de 3 à 7 ans,
- 1 mg/kg/jour chez le grand enfant, au-dessus de 7 ans.

2° *Thérapeutiques antibacillaires locales.*

Citons simplement :

- les injections intrarachidiennes de Streptomycine,
- les lavages de la poche créée par une adénopathie superficielle fistulisée : soluté salé isotonique + mélange d'I.N.H. (50 mg), Ethionamide (250 mg), Streptomycine (0,50 g), Hydrocortisone (50 mg).

3° *Thérapeutiques endo-bronchiques.*

- aspiration de caséum ramolli,
- ablation d'un fragment de caséum solidifié à la pince,

- nettoyage et tamponnement à l'Adrénaline d'un bourgeon granulomateux,
- provocation d'une fistule ganglio-bronchique sur ganglion en imminence de fistulisation et aspiration du caséum sous bronchoscopie.

4° *Indications chirurgicales.*

Elles ont été codifiées au Congrès de Chirurgie Thoracique de 1962 :

— indications précoces : exérèse d'une adénopathie latérale droite en imminence de fistulisation,

— indications différées :

- lésions parenchymateuses nodulaires qui ne régressent pas après un an de traitement médical correct,
- lésions excavées qui persistent sans modification après six mois de chimiothérapie,

— indications tardives : bronchectasies séquellaires.

5° *Repos.*

Ce problème a beaucoup évolué ces dernières années depuis que l'on dispose d'antibiotiques très actifs. D'une façon générale la philosophie du traitement est la même que chez l'adulte : il faut rendre le plus tôt possible au malade une activité normale.

Dans les formes latentes de la primo-infection le traitement peut être conduit de façon ambulatoire sans restriction particulière d'activité mais tout en maintenant un repos raisonnable.

Dans les formes patentes de tuberculose initiale un repos de deux à trois mois suivi d'une reprise progressive de l'activité physique mérite d'être observé.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications doivent être envisagées dans trois grandes circonstances :

— formes latentes,
— formes patentes médiastino-pulmonaires,
— formes particulières.

I. — Formes latentes.

Leur traitement soulève trois problèmes qui se rapportent :
— à l'intérêt d'une chimioprophylaxie systématique,

— à la durée de cette chimioprophylaxie,
— et enfin à ses modalités.

1° Nous ne reviendrons pas sur *l'intérêt de la chimioprophylaxie* qui doit être systématique. A cet égard il convient cependant de souligner à nouveau qu'*un effort particulier d'information reste à faire* dans notre pays car « si les pédiatres recommandent tous cette méthode il s'en faut de beaucoup que les généralistes fassent de même » (MANDE, 100).

2° *La durée de la chimioprophylaxie* doit être *d'au minimum 9 mois* et idéalement elle devrait être de 12 mois. En effet, certaines fistulisations peuvent survenir entre le neuvième et le douzième mois et obligent donc à la prudence dans les cas où l'on peut avoir un doute sur le caractère absolument latent de la primo-infection.

3° *Les modalités du traitement* varient selon les auteurs.

— l'association I.N.H. + P.A.S. préconisée par GERBEAUX (51) ne paraît pas avoir une activité antibacillaire notablement supérieure à celle de l'I.N.H. seul.

— l'association I.N.H. + Thioamide utilisée par GILLY (62) est d'efficacité certaine et respecte les lois de l'antibiothérapie antituberculeuse. Cependant, la tolérance digestive et hépatique de cette association laisse trop à désirer pour être recommandée.

— en pratique l'administration d'I.N.H. suffit au traitement des primo-infections latentes selon MANDE (100).

— au demeurant, sachant le caractère assez imprécis de la notion de « primo-infection biologique » et les incertitudes radiologiques que l'on peut avoir sur son diagnostic, il est légitime d'envisager une bithérapie efficace et atoxique telle l'association I.N.H. + Ethambutol.

— dans notre série les primo-infections latentes ont été traitées avec des résultats identiques aussi bien avec l'I.N.H. seul qu'avec l'association I.N.H. + P.A.S. Dans l'avenir il nous semble cependant plus prudent de recourir par exemple à l'association I.N.H. + Ethambutol dans certaines situations difficiles créées par la modification de la physionomie de la tuberculose initiale (groupes à haut risque tuberculeux, incertitude du diagnostic de forme latente).

II. — FORMES PATENTES MÉDIASTINO-PULMONAIRES.

Le schéma thérapeutique est le même que celui de la tuberculose pulmonaire commune et récente de l'adulte :

— traitement d'attaque de 3 mois avec 3 antibiotiques,

— traitement d'entretien de 12 à 16 mois avec 2 antibiotiques.

Les associations que l'on peut théoriquement utiliser dans les tuberculoses nouvelles sont très diverses :

1° *Jusqu'à 1969* on utilisait l'association triple classique : I.N.H. + Streptomycine + P.A.S.

2° *Depuis lors* on a abandonné le P.A.S. et la Streptomycine tend à être remplacée par certains auteurs, en raison des risques qu'elle fait courir, par l'Ethambutol. Les diverses possibilités d'association sont donc :

- I.N.H. + Rifampicine + Streptomycine,
- I.N.H. + Rifampicine + Ethambutol,
- I.N.H. + Rifampicine + Thioamide.

3° L'introduction des nouveaux antituberculeux a donc fait reconsidérer les indications thérapeutiques classiques dans la tuberculose initiale de l'enfant. *Deux attitudes* sont alors apparues chez les pédiatres.

— *Attitude restrictive* (J. Gerbeaux, 51).

L'étude des résultats obtenus dans quatre groupes de malades (60 enfants traités par l'Ethambutol, 45 par la Rifampicine, 40 par I.N.H. + P.A.S. et 35 par I.N.H. + P.A.S. de façon discontinue) confirme l'efficacité de la Rifampicine et de l'Ethambutol. En effet, les pourcentages de guérison radiologique et d'amélioration sont respectivement de 76 et 78 % dans des groupes qui ne comprennent que des formes patentes. Ces pourcentages sont un peu supérieurs chez les enfants traités par I.N.H. + P.A.S. de façon continue (83 %), mais ce groupe comprend 25 % de formes latentes ce qui fausse un peu le résultat.

Pour cet auteur, ces nouveaux antituberculeux sont d'excellents médicaments qui « peuvent être utilisés dans les formes sévères et quand les bacilles responsables de l'infection sont résistants aux autres médicaments ».

— *Conception élargie.*

Pour d'autres auteurs, il paraît légitime d'utiliser ces nouveaux antibacillaires dans diverses circonstances :

- formes où le bacille de Koch responsable est résistant à l'I.N.H. (notion de résistance sur antibiogramme du contaminateur ou de l'enfant primo-infecté),
- formes graves avec dissémination hématogène,

• formes ganglio-parenchymateuses sévères chez des malades issus de groupes à « haut risque tuberculeux »,

• plus généralement toutes les formes médiastino-parenchymateuses avec ou sans trouble ventilatoire, avec ou sans symptômes d'évolutivité.

4° *Quels sont donc les avantages et les inconvénients de ces différentes associations :*

— *I.N.H. + Rifampicine + Streptomycine.*

Cette association désormais classique a donné toute satisfaction dans le traitement de la tuberculose pulmonaire récente. Il est inutile de rappeler que l'association I.N.H. + Rifampicine permet de stériliser totalement en 4 mois les lésions de la souris tuberculisée alors que ce résultat n'est obtenu qu'à 80 % et en 18 mois par l'association I.N.H. + Streptomycine (Grumbach et Rist, 65). Les travaux cliniques ont depuis lors confirmé ces résultats (Symposium Rifadine - Tuberculose pulmonaire, Paris 25 et 26 Janvier 1969).

— *l'association I.N.H. + Rifampicine + Ethambutol,* très proche de la précédente, est certainement mieux tolérée et sans doute plus efficace.

— *l'association I.N.H. + Rifampicine + Thioamide* n'est pas à conseiller en raison des risques hépatiques que font courir les thioamides.

— *les associations doubles* (I.N.H. + Rifampicine, I.N.H. + Ethambutol) sont à rejeter car en cas de résistance primaire à l'I.N.H. on s'expose à une résistance acquise qui pour la Rifampicine peut être rapide et totale. Il est donc prudent d'associer toujours à l'I.N.H. + Rifampicine, soit la Streptomycine, soit l'Ethambutol, jusqu'à l'obtention de l'antibiogramme. Le troisième antibiotique est alors abandonné si le bacille de Koch est sensible à l'I.N.H. et bien sûr si les bacilloscopies sont négatives.

5° *En conclusion* nous avons utilisé dans la série présentée ici :

— dans les observations anciennes : I.N.H. + Streptomycine + P.A.S.

— depuis deux ans : I.N.H. + Rifampicine + Streptomycine, et toujours avec des résultats très satisfaisants. Les indications d'une association I.N.H. + Rifampicine + Ethambutol pourraient être mises ultérieurement à l'étude dans certaines situations particulières.

III. — Formes particulières.

1° *Formes respiratoires.*

A) *Adénopathies médiastinales sans trouble ventilatoire.*

Elles relèvent du schéma classique. L'administration de Prothionamide ne nous a pas semblé avoir d'effet notable sur la vitesse de régression du volume des adénopathies.

B) *Troubles ventilatoires.*

La corticothérapie et l'exploration endo-bronchique doivent être systématiques. En réalité ces formes sont d'un pronostic assez défavorable car le plus souvent le trouble ventilatoire est découvert lors du bilan initial. Ces problèmes seront abordés plus loin au chapitre des résultats.

C) *Formes du nourrisson.*

Ce sont en règle des formes médiastino-pulmonaires sévères avec volumineuses adénopathies et généralement des troubles ventilatoires sont associés.

Une antibiothérapie triple efficace doit être entreprise. La surveillance doit être stricte d'abord en milieu hospitalier puis en établissement spécialisé.

2° *Formes extra-respiratoires.*

A) *Formes méningées.*

Elles sont justiciables d'une antibiothérapie quadruple (I.N.H. + Rifampicine + Ethambutol + Streptomycine) en utilisant durant les premières semaines les formes parentérales de ces médications.

La corticothérapie par voie générale mérite d'être associée.

L'administration d'antituberculeux par voie intrarachidienne ne paraît pas indispensable étant donné la remarquable diffusibilité à travers la méninge de l'I.N.H. et de l'Ethambutol.

B) *Formes pleurales.*

Au traitement standard est associée la corticothérapie à pleine dose pendant 15 jours-3 semaines, puis à dose dégressive pendant les 15 jours suivants.

C) *Formes ganglionnaires superficielles.*

La solution idéale est l'antibiothérapie standard encadrant l'exérèse chirurgicale des adénopathies résiduelles et de leur trajet fistuleux éventuel.

D) *Formes du vacciné.*

Nous avons déjà envisagé dans un chapitre précédent les problèmes d'indications thérapeutiques posés par ces formes.

E) *Cas particulier des sujets non allergiques à la tuberculine en contact avec un tuberculeux bacillifère ou non.*

C'est poser le problème de la chimioprévention.

Rarement utilisée, cette technique mérite une plus large diffusion. B. Meyer (104) a traité par l'I.N.H., seul ou associé au P.A.S., 51 nourrissons de moins de 6 mois dont 30 avaient été en contact avec un tuberculeux bacillifère. Parmi ces malades, 2 seulement présentèrent un virage des réactions tuberculiniques 6 semaines après l'arrêt de l'I.N.H. Tous les autres avaient des tests tuberculiniques négatifs et tout se passait chez eux comme si le traitement avait permis la stérilisation rapide et totale de tous les foyers tuberculeux avant que la moindre allergie puisse se constituer.

Les indications de la chimioprévention concernent essentiellement les nouveau-nés et les nourrissons susceptibles d'avoir été ou d'être contaminés par des parents tuberculeux.

— La solution idéale consiste à séparer l'enfant du milieu familial, à prescrire l'I.N.H. à la dose de 20 mg/kg/jour pendant 4 à 6 mois et à faire la vaccination B.C.G. à l'issue du traitement.

— Une autre solution possible comme le montrent les travaux de Lelong et Meyer (104) est de réaliser la chimioprévention en laissant l'enfant au contact du parent tuberculeux et en associant, après quelques jours de traitement, une vaccination par le B.C.G. — I.N.H. — Résistant comme l'a préconisé Canetti.

Les indications de la chimioprévention peuvent être étendues aux sujets ayant des tests tuberculiniques négatifs et qui sont exposés à un risque de contagion (personnel médical et para-médical). A cet égard, J. Gerbeaux (52) cite le travail de Mount et Ferebee qui ont dirigé une enquête sur 25 033 sujets contacts dont 13 030, non allergiques à la tuberculine, reçurent de l'I.N.H. à la dose de 6 mg/kg/jour. Il y eut quatre fois moins de tuberculoses pulmonaires dans le groupe traité que dans le groupe contrôle.

RESULTATS

Nous envisagerons ici successivement :

— d'abord, nos résultats bruts,

— puis, les incidents de la thérapeutique antituberculeuse,

— et enfin, le problème particulier des séquelles.

1. — Résultats bruts.

1° *Nous avons classé nos résultats en trois catégories* qui sont les suivantes : guérisons, séquelles et décès.

— Le terme de guérison recouvre différentes possibilités :

• disparition totale des anomalies radiologiques,

• amélioration radiologique nette avec persistance de lésions cicatricielles,

• guérison sans séquelles d'une forme extra-pulmonaire (méningite, pleurésie, atteinte ganglionnaire superficielle).

— Les décès sont à déplorer dans les formes méningées.

— Nous avons observé une seule rechute bacillaire.

— Les séquelles sont soit des calcifications parenchymateuses et/ou ganglionnaires plus ou moins importantes et surtout des bronchectasies.

2° *Nos résultats se répartissent ainsi :*

(Les pourcentages des guérisons et des séquelles n'ont pu être établis que pour les enfants placés en milieu spécialisé ou suivis à la Consultation de Pneumologie Infantile du C.H.U.).

— guérisons : 66 %,

— séquelles : 30,5 %,

• calcifications ganglionnaires et/ou parenchymateuses : 14,7 %,

• bronchectasies : 16,7 %,

— décès : 0,18 % de l'ensemble de la statistique.

Ces résultats n'appellent pas de commentaire particulier et sont assez superposables à ce qui était habituel d'espérer ces dernières années.

En fait le nombre et la qualité des bons résultats devraient être considérablement améliorés par une meilleure stratégie de la lutte antituberculeuse. Nous y reviendrons.

II. — Incidents liés a la thérapeutique.

Notre but est d'aborder à l'aide de quelques documents personnels le problème d'une éventuelle toxicité hépatique de la Rifampicine, étant entendu que les autres médications antituberculeuses ont été bien tolérées dans notre série. Le cas des Thioamides est exclu de ce chapitre ; comme les autres auteurs nous avons observé les mêmes incidents digestifs et les inconvénients de cette drogue sont bien connus.

Sur une série de 30 malades ayant reçu l'association I.N.H. + Rifampicine et éventuellement un troisième antituberculeux (en règle générale la Streptomycine) trois observations peuvent faire discuter une éventuelle hépato-toxicité de la Rifampicine ou, du moins, de l'association I.N.H. + Rifampicine.

1° *Voici brièvement la présentation de ces trois observations :*

● **OBSERVATION n° 1 : De S... Isabelle, née le 15-5-1970 - Dossier 528/71.**

Il s'agit d'une enfant de 1 an 3 mois atteinte d'une forme patente médiastino-pulmonaire. Le bilan hépatique, avant l'institution de la chimiothérapie antituberculeuse, est strictement normal. Le traitement associe : I.N.H. (20 mg/kg/jour), Rifampicine (15 mg/kg/jour), Streptomycine (0,25 g/jour) et Δ cortisone (20 mg/jour).

Au quinzième jour, la tolérance clinique des médicaments est assez bonne. Cependant les résultats du bilan hépatique révèlent une élévation isolée des transaminases (S.G.O.T. : 1 100 U.I. et S.G.P.T. : 128 U.I.). Le reste du bilan est normal. La recherche de l'antigène et de l'anticorps Australian est négative. Les manifestations d'intolérance digestive s'aggravent à partir du vingtième jour : intolérance digestive complète nécessitant la mise en place d'une perfusion veineuse tandis que l'I.N.H. et la Streptomycine sont administrés par voie parentérale. Une ponction biopsie du foie, pratiquée avant l'arrêt de la Rifampicine, révèle des altérations parenchymateuses suffisamment importantes pour légitimer la suppression de cet antibiotique qui est remplacé par l'Ethambutol : « Ce prélèvement est très abondant et permet une bonne étude du tissu hépatique dont l'architecture est respectée et dont les lésions diffuses mais peu intenses paraissent intéresser exclusivement les hépatocytes. A la coloration de Masson, les hépatocytes ont un aspect clarifié, ballonisé avec irrégularités de l'affinité tinctoriale qui paraît globalement diminuée. La réaction kupférienne associée existe mais elle est très discrète. Elle ne s'accompagne d'aucune fibrose. La charge glycogénique est assez abondante et régulièrement répartie. Il y a donc simplement « Souffrance hépatocytaire » sans nécrose. L'origine thérapeutique qui ne peut être prouvée reste cependant tout à fait vraisemblable ». (Dr J.L. Rumeau).

Dans cette observation les manifestations cliniques et surtout biologiques d'intolérance hépatique vis-à-vis de l'association thérapeutique sont apparues au quinzième jour et l'aggravation des signes cliniques d'intolérance digestive conduit à l'arrêt de la Rifampicine au vingtième jour. La P.B.F. confirme l'atteinte hépatocytaire. Malgré son caractère relativement discret nous ne nous sommes pas cru autorisés à reprendre l'administration du médicament incriminable. Il en a d'ailleurs été ainsi dans les deux autres observations présentées ultérieurement.

• OBSERVATION n° 2 : F... Natacha, née le 7 septembre 1971 - Dossier n° 76/72.

Natacha est admise pour une tuberculose initiale à forme médiastino-parenchymateuse sévère secondaire à un important contage familial (père porteur d'une tuberculose pulmonaire récente multi-excavée). Le bilan hépatique initial est strictement normal. On institue une chimiothérapie antituberculeuse triple par I.N.H. (20 mg/kg/jour), Rifampicine (20 mg/kg/jour) et Streptomycine (0,20 g/jour). Durant le premier mois d'hospitalisation la tolérance clinique et biologique du traitement est parfaite.

La même thérapeutique est poursuivie au Centre Médical Infantile « Auguste Valats » où différents contrôles des transaminases sont négatifs. Elle est admise à nouveau dans le service après trois mois et demi de traitement. Trois jours après l'entrée, elle présente une intolérance gastrique absolue. Le bilan hépatique révèle une augmentation isolée du taux des transaminases. D'abord relativement modérée (S.G.O.T. : 60 U.I., S.G.P.T. : 16 U.I.), cette élévation se confirme à des taux élevés au bout de 8 jours (S.G.O.T. : 380 U.I., S.G.P.T. : 915 U.I.). La recherche de l'antigène Australian est positive (titre 1/4). On ne retrouve pas d'anticorps Australian (résultats en déviation du complément — recherche d'Ac et d'Ag Au/SH négative par électrosynérèse).

En raison du caractère incoercible des vomissements rendant impossible toute tentative d'alimentation orale et illusoire toute prise médicamenteuse par cette voie, on arrête la Rifampicine. Sous perfusion veineuse et chimiothérapie antituberculeuse (I.N.H. + Ethambutol) par voie parentérale, les perturbations biologiques vont s'amender progressivement : S.G.O.T. : 50 U.I. et S.G.PT. : 350 U.I. 7 jours plus tard ; S.G.O.T. : 33 U.I. et S.G.P.T. : 188 U.I. 10 jours plus tard.

L'originalité de cette observation réside dans le caractère tardif des signes d'intolérance gastrique. On pourrait discuter le diagnostic d'hépatite virale anictérique. La présence d'un titre moyennement positif d'antigène Australian ne constitue pas un argument décisif dans la discussion. La disparition des signes cliniques et la normalisation des transaminases, assez rapidement obtenue après l'arrêt de la Rifampicine, plaident en faveur d'une hépato-toxicité médicamenteuse.

• OBSERVATION n° 3 : B... Alain, né le 27-3-1966 - Dossier n° 665/71.

Agé de 6 ans, Alain est admis dans le service pour une pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse (contage familial, absence de vaccination B.C.G., cuti-réaction phlycténulaire). La chimiothérapie antituberculeuse associe I.N.H. (400 mg/jour), Rifampicine (400 mg/jour) et Streptomycine (0,60 g/jour). La corticothérapie (Δ cortisone 1 mg/kg/jour) est associée au traitement précédent au cinquième jour. Le bilan hépatique est strictement normal avant l'institution de la chimiothérapie.

Au cinquième jour, l'enfant présente une anorexie, des nausées puis des vomissements abondants. On note une élévation modérée des transaminases (S.G.O.T. : 277 U.I., S.G.P.T. : 169 U.I.), un test de Gros pertubé (1,3 ml). Le reste du bilan hépatique est normal.

Au sixième jour, l'intolérance gastrique est totale. La prise des médicaments par voie orale n'est plus possible. On modifie le traitement : Ethambutol et I.N.H. sont administrés par voie veineuse. La Rifampicine est arrêtée.

Au huitième jour, les perturbations hépatiques sont au maximum : S.G.O.T. : 650 U.I., S.G.P.T. : 700 U.I., Gros 1,2 ml. Le taux de la bilirubine et le bilan d'hémostase sont strictement normaux. La recherche de sels et de pigments biliaires dans les urines est négative. Nous n'avons retrouvé ni antigène, ni anticorps Australian.

Par la suite, l'évolution clinique et biologique a été très satisfaisante : disparition des troubles gastriques 3 à 4 jours après l'arrêt de la Rifampicine, normalisation des transaminases 5 jours après la suppression de ce médicament.

Cette observation peut également être classée dans le cadre des manifestations d'hépato-toxicité d'origine thérapeutique. La disparition des signes cliniques et la normalisation du bilan biologique très tôt après l'arrêt du médicament soupçonné d'être mal toléré sont en effet suffisamment éloquentes.

2° *Discussion.*

La plupart des antibiotiques antituberculeux ont posé avec plus ou moins d'acuité, au bout de quelques mois d'utilisation clinique, le problème de leur éventuelle hépato-toxicité. Ce fut le cas des Thioamides et de l'I.N.H. Actuellement de nombreux travaux se sont attachés à l'étude des complications hépatiques imputables à la Rifampicine. Il importe donc successivement de considérer :

— les faits métaboliques, expérimentaux et cliniques,
— l'interprétation générale qui découle de ces faits,
— le problème particulier de l'enfant.

A) Les faits

a) *Données métaboliques.*

Habituellement l'administration de Rifampicine entre dans le cadre d'un programme thérapeutique complexe qui comprend d'autres médications susceptibles d'avoir une hépato-toxicité.

— Certaines sont des cytolytiques idiosynchrasiques, tels l'I.N.H. et les Thioamides.

— D'autres drogues comme la vitamine PP à forte dose ont une action stéatogène.

— Enfin le métabolisme de la Rifampicine fait intervenir un mécanisme de désacétylation localisé au niveau du réticulum endoplasmique de l'hépatocyte. Seule la Rifampicine désacétylée est éliminée en totalité par la bile. La fraction non désacétylée est réabsorbée par la muqueuse intestinale et le cycle se poursuit jusqu'à élimination totale de la drogue, la fraction non désacétylée réabsorbée par l'intestin étant de plus en plus réduite. Le fait que, au bout de quelques semaines, le taux maximum de rifampicinémie soit plus bas qu'au début suggère que la Rifampicine est capable de stimuler les processus enzymatiques de désacétylation.

Ainsi certains auteurs ont pu avancer que cette stimulation des fonctions hépatiques pouvait être bénéfique (Nitti, Palanza, cités par Guillermand, 68) chez les sujets au parenchyme hépatique sain.

b) *Données expérimentales.*

L'administration de Rifampicine au cobaye tuberculisé à doses variables (20, 40 et 80 mg/kg/jour) pendant 30 jours ne détermine pas de lésions histologiques de l'hépatocyte (Nitti).

L'administration conjointe de Rifampicine (15 à 30 mg/kg/jour) et d'I.N.H. (5 mg/kg/jour) chez le rat tuberculisé détermine dans 22,5 % des cas des lésions hépatiques qui groupent une stéatose et une dégénérescence cellulaire (Hugues et Marche, 69).

L'administration de Rifampicine seule aux mêmes doses ne provoque pas de lésions hépatiques. Par contre dans un groupe de 15 animaux recevant l'I.N.H. seule à la dose de 5 mg/kg/jour, Hugues et Marche observent des lésions de stéatose dans 2 cas.

c) *Données cliniques.*

Guillermand (68), dans une étude récente sur les « Inter-

férences hépatiques de la Rifampicine », précise très clairement les données du problème.

Il distingue tout d'abord les accidents majeurs représentés par les ictères et les anomalies biologiques isolées (essentiellement l'élévation isolée des transaminases) qui peuvent survenir en cours de traitement.

Il insiste ensuite sur la distinction fondamentale à faire entre :

— d'une part, les ictères en monothérapie par la Rifampicine : ils sont exceptionnels (1 cas sur 212 malades),
— d'autre part, les ictères survenant chez des malades en polychimiothérapie (29 cas sur 536 malades).

L'étude de ce dernier groupe fait apparaître plusieurs notions intéressantes :

— l'importance des tares viscérales (alcoolisme dans 50 % des cas, diabète, insuffisance surrénalienne, cancer du foie),
— la grande fréquence de l'ictère cytolytique par rapport à l'ictère purement compétitif,
— la régression de l'ictère dans 2/3 des cas même dans les cas où la Rifampicine est poursuivie (7 cas),
— surtout la remarquable constance avec laquelle la Rifampicine est associée à d'autres médications hépato-toxiques (I.N.H. en particulier).

B) Interprétation générale

Dans un travail récent Morère et Coll. (108) étudient ce problème chez 250 tuberculeux ayant reçu I.N.H. + Rifampicine. Ils ont observé 24 cas de complications hépatiques (13 ictères et 11 perturbations purement biologiques). La confrontation des données cliniques, des résultats du bilan hépatique, de la recherche de l'antigène Australian et du test de transformation blastique des lymphocytes en présence de Rifampicine ou d'I.N.H. les conduit à distinguer plusieurs situations :

— les hépatites virales (9 cas),
— les hépatopathies avec TTB positif à la Rifampicine (4 cas),
— les hépatopathies avec TTB positif à l'I.N.H. (6 cas),
— les formes inclassables (5 cas).

En fait, une telle schématisation, bien qu'elle soit très séduisante, risque d'être abusive car la signification d'un TTB positif vis-à-vis d'un médicament donné n'implique pas formellement sa responsabilité dans les manifestations cliniques présentées.

Il en est de même des antigènes et anticorps Australian dont la signification est toujours discutée. Cependant cette étude confirme les travaux antérieurs : responsabilité éventuelle de l'I.N.H. dans 25 % des cas et caractère exceptionnel de l'ictère purement compétitif.

Bonneau et Coll. (11) ont étudié l'histologie du parenchyme hépatique avant et deux mois après traitement par la Rifampicine chez 30 malades. Dans 21 cas l'histologie, normale à la première ponction, l'est restée au deuxième mois. Dans les 9 cas restants le foie était altéré lors de la première ponction et, constatation intéressante, dans 7 cas les lésions de stéatose semblaient moins importantes après deux mois de traitement. Des constatations analogues ont été faites par d'autres auteurs (83).

En somme, il ressort de ces travaux fondamentaux que les inconvénients assez mineurs imputables à la Rifampicine ne doivent pas restreindre l'usage d'un antibiotique aussi remarquable. En fait, l'association I.N.H. + Rifampicine paraît être responsable de la plus grande partie des accidents hépatiques. Cependant ces données, établies en pathologie adulte, ne sont pas strictement applicables au cas particulier de l'enfant.

C) L'aspect pédiatrique du problème

La Rifampicine a été largement utilisée chez l'enfant sans incident particulier :

— Del Principe et Coll. (120) ont traité 23 enfants âgés de 1 à 12 ans sans incident particulier.

— Ledoux (81) a expérimenté ce produit chez 64 enfants soit en monothérapie, soit en polychimiothérapie (dose utilisée : 10 mg/kg/jour). Dans le groupe des monothérapies (33 cas) il a observé de graves manifestations d'intolérance, régressives à l'arrêt de la Rifampicine. Leur réapparition avec la reprise de la médication huit jours plus tard conduisit à l'arrêt définitif du produit. Dans d'autres cas la Rifampicine est utilisée en polyantibiothérapie :

- I.N.H. + Rifampicine (20 cas) : élévation isolée des transaminases dans 4 cas, dont une fois au quatrième mois mais avec normalisation secondaire ;
- I.N.H. + Rifampicine + Ethambutol (11 cas) : élévation isolée des transaminases dans 3 cas, mais là encore la normalisation est obtenue sans interruption du traitement.

— Louchet et Coll. (94) ont traité 16 enfants par la Rifampicine associée à un ou plusieurs autres antibiotiques sans observer de perturbations hépatiques majeures sauf peut-être dans un cas dont le devenir ultérieur n'est pas connu.

Cependant il existe des observations où l'association I.N.H. + Rifampicine a déterminé des troubles hépatiques sévères :

— Jean et Coll. (70) rapportent l'observation d'un enfant de 4 ans 4 mois qui, atteint de miliaire tuberculeuse, présente un ictère cholostatique au quinzième jour d'un traitement par I.N.H. (30 mg/kg/jour et Rifampicine (30 mg/kg/jour). La PFB confirme l'atteinte hépatocytaire et l'évolution est favorable après l'arrêt de la Rifampicine.

— Battin et Coll. (4) font état d'une observation semblable chez un enfant de 2 ans 6 mois traité par I.N.H., Ethionamide et Rifampicine, chaque médicament étant donné à la dose de 20 mg/kg/jour.

Nos observations correspondent à des formes moins sévères et sémiologiquement différentes. Les interférences hépatiques de la Rifampicine chez l'enfant nous paraissent se présenter sous trois aspects bien différents :

1. - Le plus souvent il s'agit de troubles digestifs dominés par une intolérance gastrique totale à toute alimentation et, à plus forte raison, au moindre médicament surtout s'il est administré à jeun, le matin. Il existe ou non une élévation des transaminases. L'expérience nous a montré qu'il était très difficile de maintenir la thérapeutique et qu'il vaut mieux interrompre la Rifampicine dans l'intérêt de l'enfant.

2. - Souvent aussi il s'agit d'une élévation isolée des transaminases sans autre signe clinique ou biologique. Dans cette situation il est possible de maintenir la thérapeutique et de surveiller le taux des transaminases qui revient en général secondairement à la normale.

3. - Dans de rares observations il s'agit de véritables hépatopathies toxiques avec ictère, syndrome de cytolyse et atteinte histologique de l'hépatocyte dont les signes régressent après arrêt définitif de la Rifampicine. Il faut souligner encore la rareté de ces faits et d'ailleurs nous n'avons pas d'observations de ce type.

La question s'est donc posée d'une éventuelle prévention de ces complications par l'adoption d'une posologie moindre que celle qui était préconisée jusqu'alors. Jean et Coll. (70) recommandent de ne pas dépasser 20 mg/kg/jour d'I.N.H. et de Rifampicine. D'autres auteurs proposent une posologie encore plus réduite de l'I.N.H. (10 mg/kg/jour). Il faut rappeler à cet égard que les posologies efficaces de l'I.N.H. se situent très au-dessus de 10 mg/kg chez le nourrisson et que l'utilisa-

tion de posologies faibles n'offre pas toute la sécurité souhaitable dans le maniement d'un antibiotique réputé pour son efficacité et sa remarquable diffusibilité, méningée en particulier.

III. — Les séquelles.

Les différentes formes anatomo-cliniques des séquelles de tuberculose initiale sont représentées sur le tableau N° 17 réalisé d'après un travail récent de Voisin (148).

MANIFESTATIONS RADIO-CLINIQUES.

1° Calcification du chancre d'inoculation.
2° Pathologie tardive due aux adénopathies médiastino-hilaires.
   a) Séquelles broncho-pulmonaires (en particulier Maladie du Hile).
      — infections broncho-pulmonaires récurrentes,
      — hémoptysies,
      — bronchectasies,
      — sténoses bronchiques avec atelectasies rétractiles, bronchectasies, bronchocoéles,
      — broncholithiases.
   b) Séquelles médiastinales.
      — diverticules et compressions œsophagiennes,
      — sténose de la veine cave supérieure,
      — sténose de l'artère pulmonaire,
      — paralysies (phrénique, récurrent).
   c) Séquelles pleurales.
      — symphyse pleurale modérée,
      — pachypleurite,
      — calcifications pleurales.

PROCESSUS ANATOMIQUES

— enkystement,
— calcification,
— fibro-sclérose rétractile,
— développement d'une néo-vascularisation d'origine systémique.

PERTURBATIONS FONCTIONNELLES.

— syndrome d'insuffisance ventilatoire restrictive,
— diminution de la circulation artérielle pulmonaire,
— développement de la circulation artérielle bronchique.

Tableau N° 17 : Séquelles de la tuberculose initiale : les différentes formes anatomo-cliniques. (D'après Voisin, 148).

Les séquelles broncho-pulmonaires majeures en rapport avec une tuberculose initiale de l'enfant sont loin d'être exceptionnelles. Comme l'indique C. Voisin (148) « on retrouve toujours dans les Services de Pneumologie de nombreux malades porteurs de séquelles anatomiques graves, conséquence lointaine d'une

tuberculose initiale remontant, pour certains, à plusieurs décennies ». L'épisode initial tuberculeux est souvent méconnu. Il s'agit aussi de formes mal traitées, reconnues trop tardivement ou trop étendues pour pouvoir espérer une restitution ad integrum. Cependant, les faits cliniques qui vont suivre montrent qu'il n'y a pas de parallélisme étroit entre l'importance anatomique des lésions séquellaires et la qualité de la tolérance fonctionnelle. En tout cas chaque observation mérite d'être minutieusement étudiée par les moyens d'exploration bronchologiques, isotopiques, angiographiques et fonctionnels disponibles pour faire la part des mécanismes anatomiques impliqués et des perturbations fonctionnelles secondaires.

Dans notre série, ces séquelles peuvent être classées sous trois rubriques, étant entendu que certaines observations sont difficilement classables dans une catégorie particulière :

— Calcifications ganglio-parenchymateuses modérées : 13 cas.

— Séquelles bronchiques à type de bronchectasie (Maladie du hile) : 16 cas.

— Lésions ganglio-broncho-parenchymateuses complexes : 1 cas.

1° *Calcifications ganglio-parenchymateuses modérées.*

Dans toutes nos observations ces séquelles n'ont qu'une traduction radiologique. La bonne tolérance clinique s'explique probablement par le jeune âge des enfants. Cependant il n'en est pas toujours ainsi comme en témoignent certaines observations de la littérature récente.

Dans sa thèse H. Fardou (43) rapporte deux observations angiographiques d'hémoptysies en rapport avec des séquelles lointaines de primo-infection tuberculeuse. A cet égard, il existe un contraste frappant entre la relative discrétion des images séquellaires et l'importance du saignement, au moins dans un cas.

● **Dans l'observation n° 1,** un adulte de 33 ans, sans antécédent pathologique connu présente des crachats hémoptoïques. On découvre un complexe ganglio-parenchymateux discrètement calcifié sans aucune altération bronchique. De nouvelles hémoptysies légitiment une artériographie bronchique sélective qui permet de visualiser un « peloton vasculaire très dense au niveau du chancre d'inoculation », peloton développé à partir d'une ramification grêle de l'artère bronchique gauche de calibre non augmenté.

● **Dans l'observation n° 2** qui concerne une femme de 40 ans, l'abondance et la fréquence des hémoptysies sont plus inquiétantes. Il existe des adénopathies hilaires gauches et un

chancre d'inoculation basal externe. La bronchographie ne montre qu'un discret collapsus de la pyramide basale avec progression défectueuse du produit de contraste. L'artériographie bronchique sélective permet de visualiser une artère bronchique gauche inférieure donnant naissance à un important foyer de néo-vascularisation d'aspect nuageux en regard des anomalies bronchiques et se terminant au contact du chancre d'inoculation. Un point intéressant de cette observation est l'absence de toute vascularisation systémique anormale en regard des adénopathies hilaires.

Les documents angiographiques concernant de telles anomalies sont peu fréquents, et nous n'avons retrouvé que le travail de Voisin et Coll. (149) où il est fait état d'hémoptysies dramatiques en relation avec une hyper-vascularisation systémique située au niveau d'adénopathies calcifiées. L'opacification des artères bronchiques peut cependant donner des renseignements importants dans l'exploration des lésions broncho-pulmonaires étendues et lorsque l'on discute l'opportunité d'une exérèse chirurgicale.

Un point particulier mérite également d'être discuté. Il s'agit de la résorption éventuelle des foyers calcifiés de tuberculose primaire que J.B. Morrison (109) a pu observer chez un grand nombre de malades. Cet auteur a constaté la disparition totale ou partielle de calcifications initialement apparentes, parenchymateuses et/ou ganglionnaires chez 68 enfants sur 383 qui entrent dans le cadre d'une étude à long terme portant sur une période de 10 à 17 ans. La résorption des images calcifiées a lieu dans 23,4 % chez les enfants âgés de moins de 6 ans, mais se révèle beaucoup plus rare au-dessus de cet âge (4,5 %). Les raisons de cette évolution particulière sont diverses. L'expectoration de masses calcifiées n'explique qu'un nombre limité d'observations. La constatation de cellules particulières de type macrophagique, l'existence de remaniements fibro-conjonctifs et vasculaires au sein de ces lésions n'apporte pas de solution à ce problème. Différentes explications biochimiques ont été avancées, par Dent et Nordin en particulier, mais de l'aveu même des auteurs aucune n'est véritablement satisfaisante.

2° *Séquelles bronchiques.*

On connaît depuis longtemps la grande fréquence des séquelles bronchiques chez les enfants ayant présenté une atélectasie. Gerbeaux (52) rapporte les travaux de Kent, de Jones et Coll., de Valledor, de Roberts et Blair qui observent des complications de ce type dans environ 90 % de leurs cas. Dans une étude portant sur 106 observations d'opacités segmentaires

traitées par chimiothérapie J. GERBEAUX et N.P. MASSE (58) ont pu préciser certains points fondamentaux :

— La fréquence des lésions bronchiques résiduelles est de 82 %, toutes les formes étant considérées.

— La répartition selon le type de la lésion fait apparaître :

- 38,6 % de bronchectasies sévères,
- 20,7 % de bronchectasies modérées,
- 22,2 % de bronchites localisées.

— L'absence d'action favorable de la chimiothérapie sur la constitution des lésions.

— L'étroite corrélation entre le risque bronchectasique et la persistance du trouble ventilatoire au-delà de 2-3 mois.

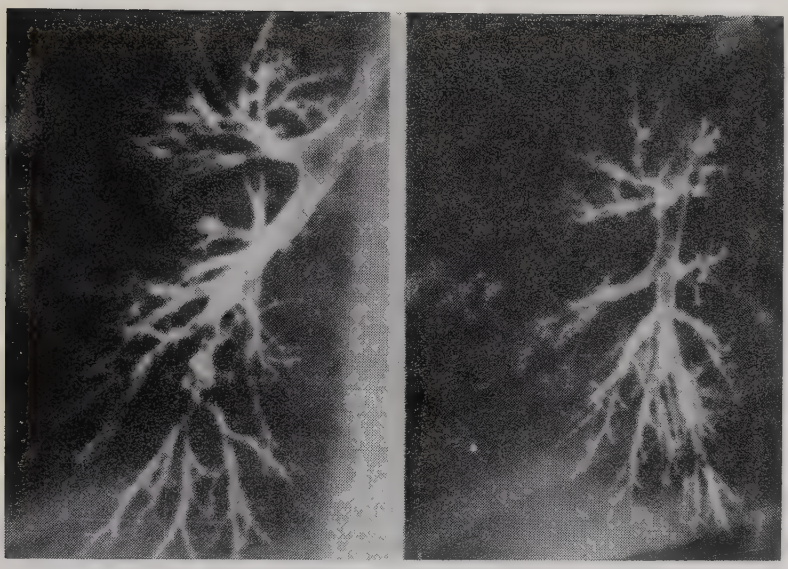
Ces notions sont maintenant bien établies et légitiment donc l'exploration bronchologique systématique, endoscopique et bronchographique, chez ce type de malade. Pour diverses raisons, les malades de notre série qui pouvaient rentrer dans ce cadre n'ont pas tous subi ces examens et il ne nous est pas possible de fournir des résultats chiffrés.

Voici cependant quelques exemples radio-cliniques de ces séquelles :

• OBSERVATION de S... Isabelle, née le 15-5-1970 - Dossier n° 528/71.

Isabelle De S... est hospitalisée à l'âge de 1 an et 3 mois pour une bronchopathie aiguë fébrile avec atteinte de l'état général depuis 15 jours. On découvre une cuti-réaction phlycténulaire ; pas de vaccination par le B.C.G.

Les radiotomographies objectivent des adénopathies interbronchiques droites, une atélectasie du segment antéro-interne du lobe moyen et une hypo-ventilation du segment axillaire du lobe supérieur. A la chimiothérapie antituberculeuse triple (I.N.H. + Rifampicine + Streptomycine) on ajoute la corticothérapie (Δ cortisone, 2 mg/kg/jour). La persistance du trouble ventilatoire 1 mois et demi plus tard fait réaliser une bronchoscopie. Il existe un granulome dans la bronche intermédiaire juste en avant de l'orifice lobaire moyen avec probablement une fistule ganglio-bronchique. L'aspiration d'un matériel caséeux est suivie de la reventilation du lobe moyen. Une bronchographie, réalisée 9 mois après l'institution du traitement, met en évidence des séquelles relativement modérées sur les deux bronches segmentaires de la lobaire moyenne (progression défectueuse du produit de contraste, diminution de la collatéralité) associées à un collapsus modéré des segmentaires de la pyramide basale (cliché N° 14).



Cliché N° 14 : Bronchogramme droit chez une enfant âgée de un an et demi ayant présenté un trouble ventilatoire du lobe moyen en rapport avec une fistulisation ganglio-bronchique avec granulome.
De face, aspect sensiblement normal du bronchogramme, mais sur le cliché de 3/4 (à droite) on observe une mauvaise imprégnation des deux bronches segmentaires de la lobaire moyenne dont l'arborisation est fortement diminuée.

L'intérêt de cette observation réside dans le bon résultat anatomique qui est obtenu grâce à un diagnostic relativement précoce, à une corticothérapie instituée dès la constatation du trouble ventilatoire et enfin à une exploration endobronchique réalisée devant la régression trop lente de l'atélectasie. Compte tenu de l'importance des lésions ganglio-parenchymateuses initiales on pouvait s'attendre à des séquelles plus importantes, comme dans l'observation suivante.

◒ OBSERVATION de G... Nicole, née le 19-11-1967 - Dossier n° 352/71.

Cette enfant est hospitalisée en mars 1971 pour d'importantes anomalies radiologiques du poumon droit alors que le début exact se situe au moins six mois plus tôt par une altération fébrile de l'état général avec toux, dyspnée et crises paroxystiques de dyspnée avec toux, wheezing et cyanose. La constatation d'une cuti-réaction phlycténulaire fait entreprendre rapidement une chimiothérapie antituberculeuse triple (I.N.H. + Rifampicine + Streptomycine).

Les radiotomographies révèlent une mosaïque d'images ganglionnaires, parenchymateuses et médiastinales (voir cliché N° 13) :

— volumineuse adénopathie latéro-trachéale et susbronchique droite,

— nombreuses et volumineuses adénopathies hilaires droites,

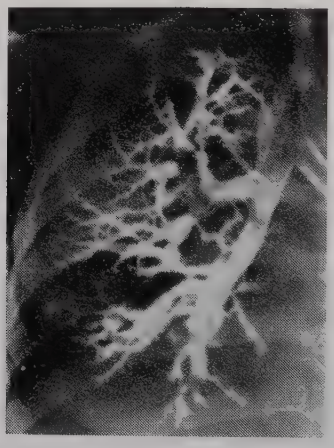
— condensation massive de la moitié inférieure du champ pulmonaire droit,

— infiltration et excavation du sommet droit,

— rétraction de l'ensemble du poumon avec attraction du médiastin vers la droite.

Au bout de deux mois de traitement (chimiothérapie + corticothérapie), on assiste à une régression discrète des lésions avec rétraction plus importante du lobe inférieur. La bronchoscopie permet de visualiser un volumineux fragment de caséum solidifié faisant issue d'un orifice fistuleux situé sur la paroi latérale droite de la bronche souche, 1/2 centimètre à 1 centimètre en avant de l'orifice lobaire supérieur ; ablation du caséum. On complète cet examen par une bronchographie qui met en évidence des bronchectasies cylindriques et moniliformes intéressant la pyramide basale et le lobe moyen. L'image d'addition au « plafond » de la bronche souche droite correspond très certainement au trajet ganglio-bronchique cicatrisé de la fistule observée lors de l'endoscopie.

Après un an et demi de traitement on peut dresser le bilan des séquelles bronchiques ; il s'agit de nombreuses bronchectasies intéressant le lobe inférieur (Nelson excepté) et le lobe moyen (cliché N° 15).



Cliché N° 15 : Séquelles bronchiques multiples intéressant surtout la bronche lobaire inférieure. Les lésions sont maxima au niveau des territoires ventro-paracardiaques. Noter également l'attraction vers le bas de la segmentaire ventrale du lobe supérieur et l'attraction trachéale vers la droite. Nombreuses irrégularités bronchiques de calibre et d'orientation.

L'observation rapportée réalise davantage un tableau de tuberculose pulmonaire commune et grave de l'adulte qu'une tuberculose initiale de l'enfant au sens habituel du terme. Ces formes posent d'ailleurs les mêmes problèmes de traitement. Dans ce cas particulier une légère résistance à la Streptomycine conduisit au remplacement de cet antibiotique par l'Ethambutol. Le retard considérable apporté au diagnostic (plus de 6 mois) est très lourd de conséquences pour l'avenir de cette enfant âgée seulement de 5 ans.

3° *Séquelles ganglio-parenchymateuses complexes.*

Certaines lésions complexes et inhabituelles, séquelles de tuberculose initiale, peuvent se voir chez l'enfant. L'observation suivante, originale à plus d'un titre, mérite d'être rapportée en détail.

• **OBSERVATION de S... Raymondo, né le 10 septembre 1965.**

Raymondo issu d'une famille portugaise, est hospitalisé à l'âge de 6 ans et 6 mois pour une hépatite virale. Le cliché pulmonaire permet de découvrir plusieurs images calcifiées ganglio-parenchymateuses droites (cliché N° 16) : un volumineux ganglion calcifié latéro-trachéal droit, un nodule géant calcifié situé dans le segment ventral du lobe supérieur droit et quelques calcifications hilaires droites de volume plus réduit. Il existe également une attraction de la trachée et du médiastin vers la droite. L'interrogatoire ne retrouve pas d'arguments en faveur d'une primo-infection ancienne ou d'une maladie tuberculeuse dans l'entourage. Par ailleurs l'enfant n'a pas reçu la vaccination B.C.G. L'existence de tests tuberculiniques phlycténulaires conduit au diagnostic de séquelles crétacées d'une tuberculose initiale passée inaperçue. On entreprend la chimiothérapie antibacillaire (I.N.H. + Streptomycine + Ethambutol).

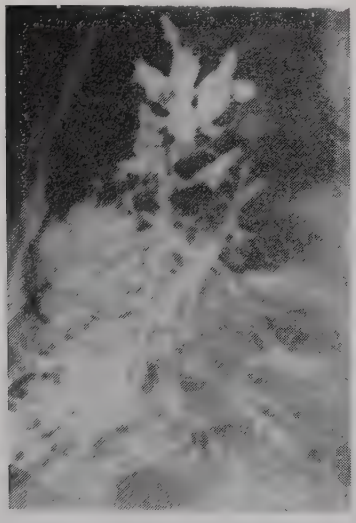
L'exploration bronchologique met en évidence d'importantes altérations. La trachéo-bronchoscopie révèle une forte déviation de la trachée vers la droite. Au niveau du tiers inférieur de la paroi latérale droite de la trachée, on observe plusieurs formations blanchâtres et nacrées, bombant sous la muqueuse et donnant l'impression d'une certaine rigidité. Le même aspect est retrouvé sur la face médiastinale de la bronche intermédiaire. L'orifice de la lobaire moyenne est anormalement visible en vision directe.

La bronchographie (cliché N° 17) confirme l'importance des lésions : le lobe supérieur est le siège de volumineuses ectasies sacciformes. La calcification parenchymateuse est située entre la segmentaire ventrale de la lobaire supérieure et la lobaire moyenne dont l'aspect est normal. Celui de la pyramide basale est également normal.

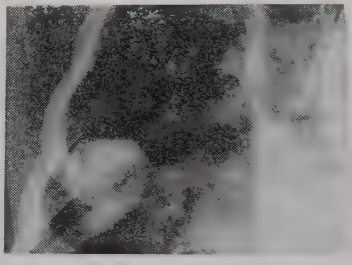
La scintigraphie pulmonaire aux macro-agrégats d'albumine marquée au technetium 99 m révèle une amputation de toute la partie supérieure du poumon droit.

Après six mois de traitement antituberculeux on décide l'ablation du lobe supérieur droit. L'importance des lésions gan-

Cliché N° 16 : Lésions ganglio-broncho-pulmonaires calcifiées multiples :
1 - volumineux nodule crétacé inter-hilo-axillaire droit,
2 - adénopathie para-trachéale droite calcifiée,
3 - calcifications ganglionnaires plus fines inter-bronchiques droites. Noter l'attraction du pédicule vasculaire et de la trachée vers la droite.



Cliché N° 17 : Même malade que pour le cliché précédent. Broncho-gramme droit : noter l'importance des lésions bronchiques du lobe supérieur droit.



Cliché N° 18 : Même malade que pour le cliché précédent. Aortographie globale permettant de visualiser une artère bronchique droite de calibre voisin de la normale et se terminant au contact du nodule calcifié. Il n'existe pas de foyer d'hypervascularisation tant au niveau de l'adénopathie para-trachéale qu'à celui de la formation intraparenchymateuse crétacée.

glio-parenchymateuses, l'exclusion fonctionnelle du lobe supérieur, le risque infectieux créé par la présence des bronchectasies, la possibilité d'une reviviscence des lésions bacillaires chez un sujet qui risque de ne pas être surveillé régulièrement à long terme, justifient l'indication opératoire. On réalise auparavant une aortographie globale rétrograde pour visualiser une éventuelle vascularisation d'origine systémique (Dr H. Fardou). On observe une artère bronchique destinée au poumon droit dont le calibre est voisin de la normale et, le trajet sinueux. Une de ses ramifications se termine au contact du chancre calcifié. La quatrième intercostale droite est dilatée mais on ne voit aucun territoire hypervascularisé susceptible d'être sous sa dépendance (cliché N° 18).

L'intervention chirurgicale (Dr J. Gaillard et B. Petel) associe une lobectomie supérieure droite et un curetage du ganglion latéro-trachéal droit qui contient une substance d'aspect caséeux.

L'examen anatomo-pathologique (Pr J. Fabre) confirme le diagnostic :

— Examen macroscopique : « Masse caséifiée mesurant 3 centimètres × 1 centimètre × 1 centimètre, paraissant indépendante de l'arbre bronchique. Le reste du lobe présente des remaniements bronchectasiques très importants sans autres foyers de calcification. »

— Examen microscopique : « Il s'agit très probablement d'une atteinte tuberculeuse puisque l'on retrouve du caséum grumeleux, en voie de calcification entouré d'une coque fibreuse dense ne renfermant que de rares formations giganto-cellulaires. Les lésions pédiculaires sont très importantes : endartérite scléreuse, bronchectasies avec atrophie de la muqueuse et remaniements dystrophiques importants de la couche cartilagineuse. Plus à distance de la lésion calcifiée, les bronchectasies sont de type plus banal sans phénomènes dysmorphiques aussi marqués ».

Cette observation est originale à plus d'un titre : rareté certaine, particularités sémiologiques, caractère singulier du document angiographique.

1. - Les séquelles calcifiées ganglio-parenchymateuses de la tuberculose initiale sont bien classiques sinon fréquentes. Par contre les lésions calcifiées de ce volume sont très rares en milieu pédiatrique et nous n'en avons guère trouvé d'exemple dans la littérature récente sauf dans le travail de Morrison (109).

2. - La présentation clinique est par ailleurs assez singulière puisque d'une part l'épisode initial tuberculeux est passé inaperçu et que, d'autre part, les séquelles calcifiées ganglio-parenchymateuses ne s'étaient manifestées ni par aucun accident infectieux patent ni par la moindre hémoptysie. A cet égard, le contraste entre l'importance des anomalies et la discrétion des signes fonctionnels est assez frappant.

3. - Enfin, on aurait pu s'attendre à trouver une vascularisation systémique d'origine bronchique beaucoup plus riche. Les observations analogues publiées chez l'adulte sont en effet caractérisées par une néo-vascularisation artérielle normo ou hétérotopique souvent très riche, quelquefois de type angiomateux. Du reste, il est probable que des modifications circulatoires de ce type se seraient produites si l'évolution spontanée avait été plus longue. C'est là une justification supplémentaire de la lobectomie effectuée chez cet enfant qui le met à l'abri de tout accident ultérieur.

Parmi les problèmes thérapeutiques et évolutifs que nous venons d'aborder schématiquement, l'originalité de nos observations nous a paru double :

1. - Le fort pourcentage de séquelles (30,8 % dans l'ensemble de la statistique) doit être souligné. Ce chiffre est dû essentiellement aux conditions particulières de notre recrutement, car la majorité des tuberculoses initiales hospitalisées représente des formes sévères, compliquées et tardivement reconnues pour la plupart.

2. - La bonne tolérance des médications antituberculeuses et spécialement l'association Isoniazide-Rifampicine mérite également d'être soulignée, mais cette impression doit être confirmée par des travaux ultérieurs portant sur un plus grand nombre de malades.

ORIENTATIONS NOUVELLES DE LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE

Le dépouillement des 160 observations présentées dans ce travail met en relief les insuffisances de la lutte antituberculeuse et les efforts qui restent encore à faire dans ce domaine.

1° *La prévention directe* vise à l'éradication de tous les réservoirs de virus. C'est le dépistage et le traitement efficace de tous les malades contagieux. Cette méthode, qui nécessite une grande discipline du couple malade-médecin et une parfaite compréhension du problème dans le public, a réussi dans un petit nombre de pays, en particulier la Hollande. En France, la prévention directe n'est pas appliquée avec toute la rigueur désirable. On conçoit ainsi que la tuberculose infantile ne diminue pas autant qu'on pourrait l'espérer. En effet, les deux tiers des contaminateurs sont des tuberculeux connus qui n'ont subi aucun contrôle bactériologique dans l'année qui précède la maladie de l'enfant.

2° *Les organismes* qui mènent la lutte antituberculeuse sont trop nombreux. Cette complexité est à l'origine d'un manque de coordination et d'une connaissance inexacte de la situation épidémiologique malgré la déclaration obligatoire depuis 1964.

3° *Les moyens de dépistage* sont insuffisamment appliqués et leur utilisation doit être reconsidérée.

Dans une enquête menée de 1961 à 1966 dans 15 zones pilotes française, polonaise, suisse et yougoslave, A. Lotte, F. Hatton et S. Perdrizet (86) évaluent à 30 % le nombre des enfants français qui échappent au dépistage tuberculinique et à 18 % le nombre de ceux qui échappent à la fois au dépistage tuberculinique et au dépistage radiologique systématique.

De ce fait, si le dépistage radiologique est généralement bien accepté dans le public, sa rentabilité est faible et ne justifie pas les dépenses importantes qu'il entraîne (Coudreau, 23).

4° *L'efficacité du B.C.G.* est largement démontrée, en particulier par l'enquête du « British Medical Research Council » qui montre que l'efficacité de la vaccination est de l'ordre de 80 % environ et qu'elle se maintient sans affaiblissement notable au moins pendant une quinzaine d'années chez les sujets correctement vaccinés. Certes, depuis 1954, dix millions d'enfants et d'adolescents ont été vaccinés et le nombre des primo-infections diminue plus rapidement que celui des tuberculeux contagieux adultes, ce qui montre bien le rôle que peut jouer le B.C.G. dans la diminution de la morbidité. Cet effort doit être encore poursuivi par une application précoce de la vaccination.

5° *La chimioprophylaxie secondaire* est insuffisamment appliquée en France puisque seulement 35 % des sujets ayant présenté un virage récent des réactions tuberculiniques ont été traités par l'I.N.H. (88). Il semble que la chimioprophylaxie soit l'une des meilleures formes de prévention possibles puisque la réduction de la morbidité qu'elle entraîne persiste au moins 5 ans et peut-être bien davantage.

Pour toutes ces raisons et pour d'autres encore (dépistage trop tardif des tuberculoses évolutives, gravité de l'endémie chez les sujets à haut risque tuberculeux), on ne peut envisager l'éradication de la maladie en France dans un proche avenir (Coudreau, 23). L'élimination de la tuberculose en tant que problème de santé publique pourra être obtenue lorsque la prévalence de l'infection sera de 0,40 % chez les enfants de 6 ans. Ce chiffre étant actuellement de 2 %, on a calculé que cet objectif ne pourra être atteint avant une quinzaine d'années.

Durant ce laps de temps, l'effort particulier d'un service pédiatrique hospitalier s'occupant de ces problèmes sera :

1. - de mettre tout en œuvre pour que l'enquête médico-sociale soit plus rigoureuse ;

2. - d'assurer en collaboration avec les établissements spécialisés et les médecins traitants, le traitement et la surveillance — à moyen et éventuellement à long terme — de certains malades ;

3. - enfin, de contribuer à la vulgarisation d'une information médicale simple dont l'expérience prouve qu'elle est beaucoup trop souvent mal suivie, mal connue ou ignorée.

CONCLUSION GENERALE

Le présent travail se base sur l'analyse de 160 observations de tuberculose initiale de l'enfant recueillies dans les différents Services pédiatriques du C.H.U. Purpan pendant les sept dernières années et pour la plupart surveillées conjointement par le Préventorium du Centre Médical Infantile A.-Valats (Siradan) et par la consultation de Pneumologie Infantile des Services de Pédiatrie.

Après un rappel concernant l'historique et les principales notions théoriques concernant la primo-infection tuberculeuse, nous avons envisagé successivement :

— l'étude étiologique,
— les données sémiologiques,
— les éléments du diagnostic,
— et le traitement,

en nous basant sur nos observations et sur les travaux les plus récents.

Au terme de ce travail, quatre points se dégagent en guise de conclusion :

1° Si la *fréquence* de la tuberculose initiale de l'enfant diminue régulièrement, il n'en va pas de même du nombre des formes graves nécessitant une hospitalisation. En effet, il est apparu que :

— d'une part, le pourcentage des méningites tuberculeuses reste stationnaire à 9,3 % ;
— d'autre part, le nombre des formes médiastino-pulmonaires sévères et des formes graves ganglio-parenchymateuses complexes semble en augmentation.

2° *L'analyse sémiologique* que nous avons effectuée est conforme aux données de la littérature. Il apparaît cependant qu'une plus large place à l'exploration bronchologique doit être faite dans les formes ganglio-parenchymateuses. A cet égard, la

bronchoscopie et la bronchographie doivent être systématiques chaque fois qu'il existe un trouble de la ventilation.

3° Une part importante de ce travail a été réservée au *traitement* et tout spécialement aux indications des nouveaux antibiotiques antituberculeux chez l'enfant. La tolérance qui doit nécessiter des études certainement plus poussées, nous a paru excellente dans la plupart des cas. En tout état de cause les rares incidents observés avec l'association Isoniazide-Rifampicine ne doivent faire que l'on se prive d'un antibiotique aussi brillant que la Rifampicine.

4° L'importance des *séquelles,* illustrée à la fois sur le plan numérique (30,5 %) et sur le plan iconographique, suggère quelques commentaires :

— la grande fréquence des séquelles tient à la fois au caractère sélectif du recrutement hospitalier et au caractère trop tardif du diagnostic dans bien des cas ;

— l'existence de séquelles, même mineures, implique une surveillance à moyen et à long terme de certains malades guéris bactériologiquement de leur primo-infection, mais exposés à des risques infectieux ou hémorragiques ;

— enfin, certaines complications insolites du type de celle qui est rapportée au chapitre des « séquelles ganglio-parenchymateuses complexes » doivent bénéficier d'une expertise radiologique, bronchologique et angiographique complète avant de décider s'il est opportun d'envisager une chirurgie d'exérèse.

5° Enfin, la tactique thérapeutique adoptée (courte hospitalisation au C.H.U. - séjour de 3 mois au Centre Spécialisé de Siradan - surveillance à la consultation du Service jusqu'à guérison) nous paraît donner les meilleures garanties pour l'obtention de cette guérison.

Telle était la physionomie de la primo-infection tuberculeuse de l'enfant à l'hôpital au cours des dernières années.

Actuellement, cet aspect a tendance à se modifier en raison de l'existence de groupes à « haut risque tuberculeux », grands pourvoyeurs de formes sévères. L'existence de ces groupes doit inciter à une modification de l'orientation de la lutte antituberculeuse dans le sens d'une meilleure adaptation de la prévention, du dépistage et du traitement dans ces fractions de la population.

Vu : *Le Président de Thèse,*
A. DALOUS

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 29-11-72
Le Président du Conseil de l'Université Paul-Sabatier,
L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

Les références citées sont limitées volontairement aux travaux récents et aux articles ou ouvrages consultés pour la rédaction de ce travail.

1. Acocella (G.), Buniva (G.), Flauto (U.) and Nicolis (F.B.). — Kinetics in the newborn and infant of the antibiotic Rifampicin administered a single and multiple doses. *VIth International Congress of Chemotherapy*, Tokyo, (6e), 10-15 August, 1969.
2. Albrecht (H.). — Ueber Tuberkulose der Kindesalters. *Wien Klin. Wschr.*, 1909, 22, 327.
3. Armand-Delille (P.F.) et Lestocquoy (Ch.). — La tuberculose pulmonaire et les maladies de l'appareil respiratoire de l'enfant et de l'adolescent. Amédée Legrand, Éditeur.
4. Battin (J)., Azanza (X.), Cazauran (J.-M.) et Micheau (M.) — A propos des accidents graves des tuberculostatiques. - *Société de Pédiatrie de Bordeaux et du Sud-Ouest* (11 janvier 1972), résumé dans *Bordeaux Méd.*, 1972, 15, 1188.
5. Bergamini (N.), Mainardi (L.) and Rosaschino (F.). — Blood serum Level and urinary excretion of Rifampicin in children. *VIth International Congress of Chemotherapy*, Tokyo, 10-15 August, 1969.
6. Berna,d (Et). — La notion d'âge phtisiogène. - *Rev. de la Tub.*, 1947, 3, 4.
7. Berthrong (M.). — The Macrophage in tuberculosis, in *Adv. Tuberc. Res.*, vol. 17, p. 1-27, G. Canetti, Editor (Karglr, Basel - New York, 1970).
8. Bethenod (M.), Hermier (M.). — La primo-infection tuberculeuse de l'enfant depuis dix ans. - *XIIIe Journée de Pneumo-phtisiologie Infantile. Pédiatrie*, 1962, 17, 7, 770.
9. Blacklock (J.W.S.). — Tuberculosis disease in children ; its pathology and bacteriology. - *Memor. Med. Res. Council*, Londres, 1932.
10. Bleiker (M.A.). — Bilan n° 11 de l'étude coopérative internationale sur la répartition démographique et géographique de la sensibilité tuberculinique de faible, moyenne et forte intensité. - *Bull. de l'U.I.C.T.*, 1969, 42, 71.
11. Bonneau (H.), Girbal (J.P.), Alibert (R.), Varette (I.), Taranger (J.) et Chambourlier (P.). — Rifampicine et Ponction biopsie hépatique. - *Marseille Méd.*, 1970, 107, 800.

12. *British Medical Research Council.* — B.C.G. and Vole Bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Third report to the M.R.C. by their tuberculosis vaccines clinical trial committee. - *Brit. Med. J.*, 1963, 1, 973.

13. Brocard (H.). — La tuberculose des travailleurs noirs africains immigrés. (Résumé d'une communication présentée à l'Académie Nationale de Médecine, séance du 22 février 1972). - *La Nouvelle Presse Médicale*, 1972, 1, 846.

14. Brock (R.C.). — Bronchosténose et dilatations bronchiques post-tuberculeuses du lobe moyen. - *Thorax*, 1950, 5. 5.

15. Brouet (G.). — Traitement de la tuberculose pulmonaire commune. In *La Tuberculose*, tome I (p. 73), collection Lepetit, Publicis édit., Paris, 1971.

16. Calmette (A.) et Coll. — Note sur le contrôle du B.C.G. par l'expérimentation sur le lapin et le cobaye. - *Ann. Inst. Pasteur*, 1926, 40, 575.

17. Canetti (G.), Rist (N.) et Grosset (J.). — Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. - *Rev. Tuberc. et Pneumol.*, 1963, 27, 217.

18. Canetti (G.). — Primo-infection et réinfection dans la tuberculose pulmonaire. Une étude anatomique et pathologique basée sur 301 autopsies. - 1 vol., 216 p., Paris, 1954, Ed. Méd. Flammarion.

19. Canetti (G.). — L'immunité dans la tuberculose. - *Cours d'Immunologie générale et de Sérologie de l'Institut Pasteur*, 4e édition, fascicule VIII, p. 65-76, C.D.U. édit., Paris, 1968.

20. Chapman (J.S.). — Infections due to anonymous mycobacteria. - *Quart. Rev. Pediat.*, 1961, 16, 205.

21. Collas (R.), Peninou-Castaing (J.), Marissal (G.), Site (J.). — Modifie-t-on l'allergie tuberculinique en la testant ? - *Le Poumon et le Cœur*, 1961, 17, 415.

22. Cordier (G.), Papamiltiades (M.) et Cedard (C.). — Les lymphatiques des bronches et des segments pulmonaires. - *Bronches*, 1958, 8, 8.

23. Coudreau (H.). — Epidémiologie de la tuberculose. - In *La Tuberculose*, tome I (p. 31), Collection Lepetit, Publicis

24. Coury (C.). — Histoire de la tuberculose. - In *La Tuberculose*, édit., Paris, 1971.
tome I (p. 7), Collection Lepetit, Publicis édit., Paris, 1971.

25. Coury (Ch.), Fournerie (A.) et Mlle Viriot (M.). — Valeur respective de la cuti-réaction, de l'intradermo-réaction, du timbre et de l'épreuve transcutanée par multipuncture à la bague pour la recherche pratique de l'allergie tuberculinique naturelle ou post-vaccinale. (Etude comparative sur 1 032 sujets.) - *Sem. Hôp.* Paris, 1966, 422.

26. Debré (R.) et Thieffry (S.). — Aspects radiologiques de la lésion initiale de la tuberculose pulmonaire chez l'enfant. - *Pédiatrie*, 1946, 11.

27. Debré (R.), Thieffry (S.) et Gerbeaux (J.). — Syndrome d'opacité persistante du lobe moyen avec bronchectasies

limitées à ce lobe, survenant au cours de l'évolution de l'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse chez l'enfant. - *Ann. Méd.*, 1946, 47, 387.

28. Debré (R.) et Brissaud (H.E.). — Méningite tuberculeuse et tuberculose miliaire de l'enfant : leur traitement, I vol., 632 p., Paris, 1953, Masson et Cie, éd.
logiques de la lésion initiale de la tuberculose pulmo-
29. Debré (R.), Lelong (M.), Mignon (M.). — Les aspects radionaire. - *Presse Méd.*, 1935, 43, 2065.
30. Delaude (A.) et Albarède (J.L.). — Les nouveaux antituberculeux. - *Le Concours Médical*, 1968, 90-15- 429.
31. Delaude (A.) et Albarède (J.L.). — Un nouvel antituberculeux : la Rifampicine. - *Rev. Méd. Toulouse*, 1969, S 5, 1311.
32. Delaude (A.), Albarède (J.L.) et Fardou (H.). — Un nouvel antituberculeux : l'Ethambutol. - *Le Journal des Agrégés*, 1969, 2, 41.
33. Deschamps (J.P.), Duluco (P.), Neimann (N.) et Pierson (M.). Actualité de la miliaire tuberculeuse chez l'enfant. - *Rev. Pédiat.*, 1970, 6, 281.
34. Devulder (B.). — Les mycobactérioses. - In *La Tuberculose*, tome II (p. 127), Collection Lepetit, Publicis édit., Paris, 1971.
35. *Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis.* — (P. 7-16, 58-67, 73-76.) - *American Thoracic Society*, Medical section of National Tuberculosis and Respiratory disease Association, Broadway, New York, 1969.
36. Dieu (J.C.), Adenis-Lamarre (F.), Bitar (M.) et Dabbagh (M.). La rifampicine dans le traitement des formes ganglio-pulmonaires de la tuberculose initiale du nourrisson et de l'enfant. - *Rev. Tuberc.*, 1970, 34, 320.
37. Djeu (J.C.), Adenis-Lamarre (F.), Desbiez (M.H.) et Talon (O.). — Modifications et négativation de l'allergie tuberculinique consécutives à la répétition des tests. - *Rev. Tuberc. Paris*, 1966, 30, 86.
38. Dufourt (A.) et Brun (J.). — Les épituberculoses. Processus pneumoniques tuberculeux curables des périodes primaire et secondaire. - *J. Méd. Lyon*, 1936, 16, 675.
39. Dufourt (A.) et Mounier-Kuhn (P.). — Résultats de quatre ans d'endoscopie bronchique au cours de la primo-infection. - *Presse Méd.*, 50 51, 1949, 3.
40. Dutau (G.), Fardou (H.), Fabre (J.), Bourdil (J.) et Rochiccioli (P.). — Séquelles calcifiées insolites de tuberculose initiale. Etude angiographique et anatomique d'une observation. - *Société Française de Pédiatrie, Réunion de Marseille* (16 décembre 1972). - *Pédiatrie* (à paraître).
41. Dutau (G.), Rochiccioli (P.), Ghisolfi (J.) et Dalous (A.). — Les réactions tuberculiniques chez l'enfant. - *Rev. Méd. Toulouse*, 1970, 6, 617.
42. Eliasberg (H.) et Neuland (W.). — Die epituberkulose infiltration der lunge tuberkulosen Saülingen und Kindern. - *Jb. Kinderheilk*, 1920, 43, 88.
43. Fardou (H.). — L'artériographie bronchique sélective. - *Thèse Méd.*, Toulouse, 1971, Fournié, imp.

44. Ferebee (S.H.). — Controlled chemoprophylaxic trials in tuberculosis. A general review. - *In Adv. Tuberc. Res.*, vol. 17, p. 28-106, G. Canetti Editor (Karger, Basel, New York, 1970).

45. Ferebee (S.H.), Palmer (C.E.). — Prevention of experimental tuberculosis with isoniazid. - *Am. Rev. Tuberc.*, 1956, 73, 1.

46. Fillastre (C.). — Valeur des réactions tuberculiniques dans le dépistage de la primo-infection. - *Ann. Pédiat.*, Paris, 1970, 17, 644.

47. Galy (P.). — Epituberculose, atélectasie. Dissémination bronchogène d'origine ganglionnaire au cours de la tuberculose intra-thoracique primo-secondaire de l'enfant. - *Thèse Méd.*, Lyon, 1940.

48. Gaudier (B.), Ryckewaert (Ph.) et Foulard (M.). — Tuberculose infantile : aspects actuels. - *Lille Méd.*, 1971, 16, 137.

49. Gaudier (B.), Nuyts (J.P.), Ryckewaert (Ph.) et Giard (P.). — La méningite tuberculeuse chez l'enfant. Maladie d'actualité. A propos de 16 observations. - *Lille Méd.*, 1972, 17, 431.

50. Gedde-Dahl (T.). — Tuberculous infection in the light of tuberculin matriculation. - *Amer. J. Hyg.*, 1952, 56, 139.

51. Gerbeaux (J.) et Hanoteau (J.). — Médications récentes dans le traitement de la tuberculose primaire. - *Ann. Pédiat.*, Paris, 1970, 17, 638.

52. Gerbeaux (J.). — Tuberculose primaire de l'enfant. - *C.I.E.*, 1 vol., 284 p., Paris, 1967, Ed. Méd. Flammarion.

53. Gerbeaux (J.) et Mme Joly (Ch.). — Intérêt des tests d'allergie cutanée aux protéides des mycobactéries atypiques chez l'enfant. - *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1968, 119, 827.

54. Gerbeaux (J.) et Mme Joly (Ch.). — Négativation des intradermo-réactions à la tuberculine par leur répétition à court terme. - *Arch. franç. Pédiat.*, 1968, 25, 771.

55. Gerbeaux (J.). — Les tests tuberculiniques en pratique courante. - *Le Concours Médical*, 1971, 93-23, 4323.

56. Gerbeaux (J.), Hébert-Jouas (J.). — Etude de cent observations d'enfants vaccinés par le B.C.G. hospitalisés avec le diagnostic de primo-infection tuberculeuse de 1954 à 1964. - *Ann. Pédiat.*, 1967, 14, 143.

57. Gerbeaux (J.) et Mme Joly (Ch.). — Les infections à mycobactéries atypiques chez l'enfant. - *Rev. Prat.*, 1966, 27, 3615.

58. Gerbeaux (J.) et Masse (N.P.). — Chronologie et évolution des altérations bronchographiques au cours de la tuberculose initiale traitée chez l'enfant. - *Ann. Pédiat.*, 1957, 5, 759.

59. Gerbeaux (J.). — Conduite thérapeutique en présence d'un épisode initial tuberculeux. *Le Concours Médical*, 1967, 89, 21, 4093.

60. Gerbeaux (J.). — Aspects actuels de l'épisode initial tuberculeux chez l'enfant. - *G.M.F.*, 1967, 74, 27, 4965.

61. Ghon iA.). — Der primäre Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. - Vienne, 1912, Urban et Schwarzenberg, Ed.

62. Gilly (R.), Viallier-Raynard (J.), Dumortier (A.), Betend (B.). Etat actuel de la tuberculose primaire de l'enfant. - *Rev. Lyon Méd.*, 1970 (numéro spécial), 83.

63. Gilly (R.), Viallier-Raynard (J.), Chazalette (J.P.) et Dutruge (J.). — Etat actuel de la tuberculose primaire de l'enfant dans le département du Rhône. - *Ann. Pédiat.*, Paris, 1970, 17, 693.

64. Grancher (F.). — Splénopneumonie chez l'enfant. - *Bull. Méd.*, 1888, 2, 1395.

65. Grumbach (F.) et Rist (N.). — Activité antituberculeuse expérimentale de la rifampicine, dérivé de la rifamycine SV. - *Rev. Tuberc. et Pneumol.*, 1967, 31, 749.

66. Grun (G.), Landes (P.), Olive (D.) et Vert (P.). — Tuberculose congénitale chez un prématuré décédé de détresse respiratoire. - *Ann. Pédiat.*, Paris, 1970, 17, 203.

67. Grunberg (E.) and Schnitzer (R.J.). — Studies on activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in experimental tuberculosis of mice. - *Quart. Bull. Sea View Hosp.*, 1952 a, 13, 3.

68. Guillermand (J.). — Interferences hépatiques de la rifampicine. - *Rev. Prat.*, 1970, 20, 2415.

69. Hugues (F.C.), Marche (C.) et Marche (J.). — Effets hépatobiliaires de l'association Rifampicine-Isoniazide. Etude biologique chez le rat. - *Thérapie*, 1969, 24, 899.

70. Jean (R.), Bonnet (H.), Pagès (P.), Dumas (R.) et Grèze (J.). Hépatite médicamenteuse au cours d'un traitement associant isoniazide et rifampicine. - *Ann. Pédiat.*, Paris, 1972, 11, 307.

71. Jeune (M.), Béraud (C.), Mounier-Kuhn (P.) et Normand (J.). Les bronchectasies consécutives à la tuberculose de primo-infection chez l'enfant. (A propos de 30 observations personnelles.) - *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 27, 1442.

72. Jeune (M.), Mounier-Kuhn (P.) et Potton (F.). — La fistulisation ganglionnaire au cours de la primo-infection tuberculeuse de l'enfant. (A propos de 41 observations personnelles.) *Sem. Hôp.* Paris, 1951, 27, 1428.

73. Jeune (M.), Mounier-Kuhn (P.), Bethenod (M.) et Potton (F.). Les condensations lobaires et segmentaires de la primo-infection tuberculeuse de l'enfant. Données bronchoscopiques, essai d'interprétation radiologique et pathogénique. - *Sem. Hôp. Paris*, 1951, 33, 1414.

74. Jeune (M.), Bertoye (A.), Mounier-Kuhn (P.) et Béraud (C.). La primo-infection tuberculeuse commune de l'enfance, maladie ganglio-bronchique. - *Pédiatrie*, 7, 1952, 6, 763.

75. Kaplan (M.), Grumbach (R.) et Dobrowolski (B.). — Adénites cervicales à bacilles paratuberculeux (bacilles acido-alcoolo-résistants chromogènes) chez l'enfant. - *Presse Méd.*, 1958, 66, 1905.

76. Koch (R.). — Fortsetzung der Mittheilung über ein Heilmittle gegen tuberkulose. - *Deutsch. Med. Woch.*, 1891, 17, 101, 1189.

77. Koutsoulieris (E.) and Kaslaris (E.). — Congenital tuberculosis. - *Arch. Dis. Childh.*, 1970, 45, 584.

78. Kuss (G.). — De l'hérédité de la tuberculose. - *Thèse Méd.* Paris, 1897-1898.

79. Lavedrine (J.). — Tuberculose infantile en milieu rural. - *Ann. Pédiat.*, Paris, 1970, 17, 631.

80. Lawrence (H.S.). — Transfer factor and cellular immune deficiency disease. - *New England J. Med.*, 1970, 283, 411.

81. Ledoux (A.). — La Rifampicine suspension en poly et monothérapie dans le traitement de la tuberculose de primo-infection. (A paraître.) - (Documentation médicale Lepetit.)

82. Lemoine (J.M.). — Les lésions bronchiques de la primo-infection tuberculeuse. - *Acta tuberc. Belg.*, 1955, 46, 207.

83. Lenain (A.). — Contribution à l'étude de la tolérance hépatique de la Rifampicine. - *Thèse Méd.*, Toulouse, 1971.

84. Lévy (F.M.). — Recherches sur le B.C.G. Techniques d'étude et problèmes de standardisation. - *C.I.E.*, 1 vol., 473 p., Paris, 1966, Ed. Méd. Flammarion.

85. Lincoln (E.M.). — Course and prognosis of tuberculosis in children. - *Amer. J. Med.*, 1950, 9, 623.

86. Lotte (A.), Perdrizet (A.) et Hatton (F.). — Epidémiologie de la tuberculose et défaillance de la lutte antituberculeuse chez l'enfant. - Supplément au vol. 44, du *Bulletin de l'O.M.S.*, *O.M.S.*, Genève, 1971.

87. Lotte (A.) et Perdrizet (S.). — Connaissance des « facteurs de risque » et orientation de la lutte antituberculeuse. - *Rev. Prat.*, 1972, 22, 355.

88. Lotte (A.), Hatton (F.), Perdrizet (S.) et Rouillon (A.). — Chimioprophylaxie des tuberculoses primaires de l'enfant et de l'adolescent en France. - *Bull. Org. Mond. Santé*, 1964, 31, 223.

89. Lotte (A.), Hatton (F.) et Rouillon (A.). — Importance du risque de morbidité tuberculeuse dans le décours de la tuberculose primaire de l'enfant et de l'adolescent. - *Bull. Inst. Nat. Hyg. Paris*, 1964, 19, 1.

90. Lotte (A.) et Rouillon (A.). — Enquête sur la chimioprophylaxie et chimiothérapie précoce des tuberculoses primaires de l'enfant et de l'adolescent. Résultats immédiats et éloignés. - *Bull. Inst. Nat. Hyg.* Paris, 1960, 15, 713.

91. Lotte (A.), Perdrizet (S.), Burghard (G.). — Etude sur la comparaison des techniques des tests tuberculiniques. - *Bull. I.N.S.E.R.M.*, 1968, 23, 4, 921.

92. Louchet (E.), Gratecos (L.A.) et Attal (G.). — Aspects actuels des tuberculoses miliaires de l'enfant. - *Marseille Méd.*, 1970, 1, 25.

93. Louchet (E.), Gratecos (L.A.), Mattei (J.F.). — Aspects actuels de la primo-infection tuberculeuse de l'enfant. - *Lyon Méditerranée Méd.*, 1971, 7, 6, 437.

94. Louchet (E.), Gratecos (L.A.) et Mattei (J.F.). — Utilisation de la Rifadine suspension dans le traitement de la tuberculose de l'enfant. (A paraître.) - Documentation médicale Lepetit.

95. Louchet (E.), Gratecos-Trollier (L.A.). — La primo-infection tuberculeuse. - In *La Tuberculose*, tome 1 (p. 113), Collection Lepetit, Publicis édit., Paris, 1971.

96. Lowys (P.). — Phtisiologie infantile. - 1 vol., 720 p., Paris, 1947, Ed. Méd. Flammarion.

97. Magnus (K.), Edwards (L.B.) — The effect of repeated tuberculin testing on post vaccination allergy. - *Acta Tub. Jap.*, 1962, 12, 19 and 1963, 12, 83.

98. Magnusson (M.). — Specificity of mycobacterial sensitins. Studies in guinea pigs with purified sensitin prepared from unclassified acid fast bacilli. - *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1969, 83, 69.

99. Mande (R.). — B.C.G. Manuel pratique de vaccination. - *C.I.E.*, 1 vol., 320 p., Paris, 1966, Ed. Méd. Flammarion.

100. Mande (R.). — Rôles respectifs de la chimioprophylaxie et du B.C.G. dans la prévention de la tuberculose de l'enfance. - *Ann. Pédiat. Paris*, 1970, 17, 660.

101. Mande (R.), Fillastre (C.), Orssaud (E.). — Influence de la répétition des intradermo-réactions à la tuberculine à brève échéance. - *Arch. Franç. Péd.*, 1969, 26, 347.

102. Mantoux (M.C.). — La voie intradermique en tuberculinothérapie. - *Presse Méd.*, 1912, 20, 146.

103. Marland (P.). — Le traitement actuel de la tuberculose pulmonaire. - *Le Concours Médical*, 1968, 90-15, 3135.

104. Meyer (B.), Willard (J.J.) et Rentien (M.). — Chimioprophylaxie de l'infection tuberculeuse en période anté-allergique. - *Ann. Péd., Paris*, 1970, 17, 672.

105. Miller (F.J.W.), Seal (R.M.E.) and Taylor (N.). — Tuberculosis in children. - 1 vol., 628 p., Londres, 1963, Churchill, ed.

106. Monnet (P.), Guerrier (G.) et Longin (B.). — Diminution de la fréquence des primo infections tuberculeuses en fonction de l'application du vaccin B.C.G. Enquête hospitalière. - *Ann. Péd.*, Paris, 1970, 17, 670.

107. Monnet (P.) et Thome (J.). — Enquête sur la fréquence de la primo-infection tuberculeuse intestinale chez l'enfant. - *Arch. franç. Pédiat.*, 1962, 19, 1267.

108. Morère (P.), Stain (J.P.), Bourreille (J.) et Nouvet (G.). — Ictère et cytolyse chez les malades recevant à la fois Rifampicine et Isoniazide. - *Rev. Tuberc. Pneumol.* Paris, 1970, 34, 1110.

109. Morrison (J.B.). — Resorption of calcification in primary pulmonary tuberculosis. - *Thorax*, 1970, 25, 643.

110. Mounier-Kuhn (P.). — Les données endoscopiques, complément de la radiographie de la région hilaire dans la tuberculose. - *J. Méd. Lyon*, 1947, 671, 921.

111. MounierKuhn (P.). — Les données endoscopiques au cours des fistulisations ganglionnaires tuberculeuses. - *Annales d'Oto-Laryng.*, 64, 1947, 10, 567.

112. Mount (F.W.) and Ferebee (S.H.). — The effect of isoniazid prophylaxis on tuberculosis morbidity among household of previonsly know cases of tuberculosis. - *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1962, 85, 324.

113. Mount (F.W.) and Ferebee (S.H.). — Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. - *New England J. Med.*, 1961, 265, 713.

114. Nissen-Meyer (S.). — Recherches statistiques sur la relation entre la morbidité et la mortalité tuberculeuse. - *Acta tuberc. scand.*, 1949, suppl. 18.

115. Palmer (C.E.), Edwards (L.B.), Hopwood (L.) and Edwards (P.Q.). — Experimental and epidemiologic basis for the interpretation of tuberculin sensitivity. - *J. Pédiat.*, 1959, 55, 413.

116. Palmer (C.E.). — The effect of I.N.H. on experimental tuberculosis in the Guinea-pig. - XV^e Conf. intern. Istambul, 1959, 1, 273. - *Union internationale contre la Tuberculose*, Paris.

117. Palmer (C.E.), Ferebee (S.H.) and Hopwood (L.). — Studies on prevention of experimental tuberculosis with isoniazid : effects of different dosage regimens. - *Am. Rev. Tuberc.*, 1956, 74, 917.

118. Parrot (J.). — Recherches sur les relations qui existent entre les lésions du poumon et celles des ganglions trachéo-bronchiques. - *C.R. Soc. Biol.* Paris, 1876, 28, 308.

119. du Pasquier (M.P.). — Rôle du laboratoire dans le diagnostic et la surveillance thérapeutique de la tuberculose pulmonaire. - *Rev. Méd. Paris*, 1965, 6, 330.

120. Principe (A. Del), Calone (C.) et Zamparelli (F.). — Prime osservazioni su el empiego clinico della rifampicina nella terapica della tuberculose dell infanzia. - *Riv. tuberc. app. resp.*, 1968, 16, 296 (traduction Documentation médicale Lepetit).

121. Ranke (E.). — Primäre sekundäre und tertiäre Tuberkulose des Menschen. - *Münch. med. Wschr.*, 1917, 64, 305.

122. Reynès-Chaubiron (N.). — L'armement antituberculeux d'aujourd'hui. - *Ann. Péd.*, Paris, 1970, 17, 680. ,

123. Ribadeau-Dumas (L.), Debré (R.) et Rolland (J.). — La lésion initiale de la tuberculose pulmonaire. - *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1914, 37, 789.

124. Ribadeau-Dumas (L.). — La tuberculose d'inoculation pulmonaire. - *Rev. Tuberc.*, 1920, 27.

125. Rich (A.R.) and Mc Cordock (H.A.). — An enquiry concerning the role of allergy immunity and other factors of importance in the pathogenis of human tuberculosis. - *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1929, 44, 2, 73.

126. Rich (A.R.). — The pathogenis of tuberculosis. - *Springfield* (Ill.), 1944, Thomas, ed.

127. Rist (N.). — Origine et développement de la résistance du bacille de Koch aux médicaments. - In *La Tuberculose*, tome I (p. 65), Collection Lepetit, Publicis édit., Paris, 1971.

128. Roberts (J.C.) and Blair (L.G.). — Bronchectasis in primary tuberculosis lesions associated with segmental collapse. *Lancet*, 1950, i, 386.

129. Rosenberg (M.) and Gottleb (R.). — Current approach to tuberculosis in childhood. - *Ped. clin. N.* Amer., 1968, 513, 15.

130. Rossle. — Die pathologische anatomischen Grundlagen der Tuberkulose. - *Virchow's Archiv.*, 1936, 1, 296.

131. Rouillon (A.). — La place des modèles dans la prospective de la lutte contre la tuberculose. - *Ann. Péd.* Paris, 1970, 1970, 17, 685.

132. Rouvière (H.). — Anatomie des lymphatiques de l'homme. - Masson, éd., 1 vol., Paris, 1932.

133. Rouvière (H.). — Variations dans la disposition des lymphatiques de la base des lobes inférieurs des poumons. - *Ann. anat. path.*, 1928, 5, 1002.

134. Rudaz (M.J.). — L'infection tuberculeuse en milieu hospitalier. - *Méd. Hygiène*, 1969, 27, 269.

135. Runyon (E.H.). — Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. - *Med. clin. N. Amer.*, 1959, 43, 273.

136. Schwartz (Ph.). — La perforation des ganglions lymphnotiques tuberculeux dans le système trachéo-bronchique ; ses suites et sa signification pathogénique. - *Presse Méd.*, 1956, 64, 61.

137. Schwartz (Ph.). — Morphologie et pathogénie de la tuberculose pulmonaire (à propos des chancres pulmonaires des complexes primaires et des lésions avec lesquelles ils peuvent être confondus). - *Presse Méd.*, 1956, 64, 1289.

138. Segresta (J.M.). — Traitement de la maladie tuberculeuse. - *Médicorama*, n° 131, mars 1972.

139. Soulas (A.). — Instrumentation et technique de la bronchoscopie chez les tuberculeux. - *Soc. de Laryngologie des Hôp. Paris*, 19 janvier 1931.

140. Soulas (A.) et Mounier-Kuhn (P.). — Bronchologie. Technique endoscopique et pathologie trachéo-bronchique. - 2 vol., 2e édition, Paris, 1956, Masson et Cie, éd.

141. Straus (P.) et Salfati (G.). — La primo-infection des enfants de travailleurs migrants. - *Ann. Pédiat.*, 1970, 17, 624.

142. Tacquet (A.), Devulder (B.) et Debruyne (J.). — Le diagnostic bactériologique de la tuberculose initiale. - *Lille Méd.*, 1971, 16, 319.

143. Taranger (J.). — Foie et Rifampicine. - *Immex*, 1971, 8, 1233.

144. Terplan (K.). — Anatomical studies of human tuberculosis. - *Amer. Rev. Tuberc.*, 1940, supp. 42.

145. Tuchmann-Duplessis (H.) et Mercier-Parot (L.). — Rifampicine et développement prénatal des rongeurs. - *Presse méd.*, 1970, 78, 1439.

146. Ustvedt (H.J.). — The relationship between primary and adult tuberculosis. - *Brit. J.. Tuberc.*, 1946, 40, 157.

147. Vermeil (G.). — Les réactions tuberculiniques: comment les pratiquer ? Comment les interpréter ? - *Conc. Méd.*, 1967, 89, 21, 4105.

148. Voisin (C.). — Les séquelles de la tuberculose pulmonaire. - In *La Tuberculose*, tome II, Collection Lepetit, Publicis édit., Paris, 1971.

149. Voisin (C.), Rémy (J.), Ribet (M.), Laget (J.P.), Wallaert (C.), Tonnel (A.B.) et Gosselin (B.). — Hémoptysies graves ou récidivantes et artériographie bronchique. - *J. Fr. Méd. Chir. Thor.*, 1970, 25, 221.

150. Wallgren (A.). — Pulmonary tuberculosis : relation of childhood infection to disease in adults. - *Lancet*, 1938, 1, 417.

151. W.H.O. — Tuberculosis research office. Sensitivity of human populations to human and avian tuberculosis. *Bull. Org. mond. Santé*, 1955, 12, 85.

152. W.H.O. — Tuberculosis research office. Further studies of geographic variation in naturally acquired tuberculin sensitivity. - *Bull. Org. mond. Santé*, 1955, 12, 63.

153. Symposium Rifadine - Tuberculose Pulmonaire, Paris, 25-26 janvier 1969. - *Rev. Tuberc. et Pneumol.*, 1969, t. 33 *bis*.

154. *La Tuberculose*. — 2 tomes, Collection Lepetit, Publicis édit., Paris, 1971.

155. *Traitement de la tuberculose primaire de l'enfant*. - XIVe Journée de Pneumo-phtisiologie infantile. Préventorium Marcel Martin. - *Ann. Pédiat.* (*Sem. Hôp.*), 1965, 41, 154.

156. *Vers l'éradication de la tuberculose infantile*. - XVIIe Journée de Pneumo-phtisiologie infantile. Yerres, 23 mai 1970. *Ann. Pédiat.*, 1970, 17, 10, 623.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .. 11

HISTORIQUE .. 13

RAPPEL THEORIQUE .. 21

LÉSIONS HISTOLOGIQUES .. 21
RÉACTIONS IMMUNITAIRES .. 22
CLASSIFICATIONS .. 25

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES .. 27

AGE ET SEXE .. 27
ORIGINE ETHNIQUE .. 29
CONDITIONS SOCIO-ÉCONOMIQUES .. 30
MALADIES ANERGISANTES .. 30
CONTAMINATION .. 31
VACCINATION PAR LE B.C.G. .. 33
DÉCÈS .. 34

DONNEES SEMIOLOGIQUES .. 35

FORMES LATENTES .. 35
I. — *Définition* .. 35
II. — *Résultats et commentaires* .. 35
FORMES PATENTES .. 36
I. — *Définition* .. 36
II. — *Mode de début* .. 37
III. — *Les différentes formes cliniques* .. 39
1° Les formes médiastino-pulmonaires .. 40
A) Le nodule primaire .. 40
B) Les adénopathies .. 43
C) Manifestations ganglio-bronchiques .. 49
2° Tuberculose miliaire .. 57
3° Atteintes pleurales .. 57
4° Formes particulières à localisation pulmonaire .. 59
A) Formes à type d'infiltrat excavé .. 59
B) Formes à lésions ganglio-parenchymateuses complexes .. 61
5° Les formes extra-pulmonaires .. 63
A) Les méningites .. 63
B) Autres formes extra-pulmonaires .. 68
a) *Primo-infection bucco-pharyngée* .. 68
b) Primo-infection intestinale .. 69
c) Tuberculose ostéo-articulaire .. 69
d) Otite tuberculeuse .. 70
6° Formes selon le terrain .. 70

ELEMENTS DU DIAGNOSTIC .. 73

NOTION DE CONTAGE .. 73
POSITIVITÉ DES TESTS TUBERCULINIQUES .. 74
I. — *Mise en évidence de l'allergie tuberculinique* .. 74

II. — *Valeur des tests tuberculiniques* .. 75
III. — *Les infections à mycobactéries atypiques* .. 77
IV. — *Cas particulier du vacciné* .. 77
EXAMENS BIOLOGIQUES .. 78
EXAMEN RADIOLOGIQUE .. 79
MISE EN ÉVIDENCE DU BACILLE DE KOCH .. 80
I. — *Technique* .. 80
II. — *Résultats* .. 81
III. — *Commentaires* .. 83

TRAITEMENT .. 87

BASES DU TRAITEMENT .. 88
I. — *Définitions* .. 88
1° Chimioprévention .. 88
2° Chimioprophylaxie .. 88
3° Chimioprotection .. 89
4° Chimiothérapie .. 89
II. — *Justifications du traitement* .. 89
1° Intérêt de la Chimioprophylaxie .. 89
2° Intérêt de la chimiothérapie .. 91
III. — *Principes généraux* .. 92
MOYENS .. 92
I. — *Antibiotiques antituberculeux* .. 92
1° Antibiotiques majeurs .. 93
2° Antibiotiques mineurs ou de relais .. 99
II. — *Thérapeutiques associées* .. 100
1° Corticothérapie .. 100
2° Thérapeutiques antibacillaires locales .. 100
3° Thérapeutiques endo-bronchiques .. 100
4° Indications chirurgicales .. 101
5° Repos .. 101
INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES .. 101
I. — *Formes latentes* .. 101
II. — *Formes patentes médiastino-pulmonaires* .. 102
III. — *Formes particulières* .. 105
1° Formes respiratoires .. 105
2° Formes extra-respiratoires .. 105
RÉSULTATS .. 107
I. — *Résultats bruts* .. 107
II. — *Incidents liés à la thérapeutique* .. 108
1° Présentation de trois observations .. 108
2° Discussion .. 110
A) Les faits .. 111
B) Interprétation générale .. 112
C) L'aspect pédiatrique du problème .. 113
III. — *Les séquelles* .. 115
1° Calcifications ganglio-parenchymateuses modérées .. 116
2° Séquelles bronchiques .. 117
3° Séquelles ganglio - parenchymateuses complexes .. 121

ORIENTATIONS NOUVELLES DE LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE .. 125

CONCLUSION GENERALE .. 127

BIBLIOGRAPHIE .. 131